

## 抗生素类药物的药物再利用潜在风险分析

张心悦, 王 兰, 唐 蕾, 陈鹏飞, 冀召帅\*

清华大学附属北京清华长庚医院 药剂科, 北京 102218

**摘要:** 药物再利用能极大地节约药物发现过程中的时间和经济成本, 可以有效降低失败风险。已经出现耐药性的抗生素类药物左氧氟沙星、苯唑西林、多西环素、阿奇霉素通过药物再利用挖掘, 重新应用在非感染性疾病的治疗, 如肺癌、阿尔茨海默病、疟疾、新型冠状病毒感染, 有效提高此类药物的应用潜能。描述了抗生素类药物的药物再利用情况, 分析其潜在风险以及潜在风险评估面临的困难, 为抗生素类药物的药物再利用提供新的思路 and 更加安全有效的研究方案。

**关键词:** 抗生素类药物; 左氧氟沙星; 苯唑西林; 多西环素; 阿奇霉素; 阿尔茨海默病; 疟疾; 药物再利用; 潜在风险

**中图分类号:** R978.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2025)07 - 1853 - 06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.07.041

## Potential risk analysis of drug reuse of antibiotic drugs

ZHANG Xinyue, WANG Lan, TANG Lei, CHEN Pengfei, JI Zhaoshuai

Department of Pharmacy, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Beijing 102218, China

**Abstract:** Drug reuse can greatly save time and economic costs in the drug discovery process, and can effectively reduce the risk of failure. The antibiotic drugs levofloxacin, oxacillin, doxycycline and azithromycin that have emerged resistance are re-used in treatment of non-infectious diseases, such as lung cancer, Alzheimer's disease, malaria, and novel coronavirus infection, effectively improving the application potential of these drugs. This article describes the drug reuse of antibiotic drugs, analyzes their potential risks and the difficulties faced in risk assessment, and provides new ideas and safer and more effective strategies for drug reuse of antibiotic drugs.

**Key words:** antibiotic drug; levofloxacin; oxacillin; doxycycline; azithromycin; Alzheimer's disease; malaria; drug reuse; potential risk

药物再利用也称药物重新定位, 是一种挖掘已有药物新的治疗应用的研究<sup>[1]</sup>。由于其能极大地节约药物发现过程中的时间和经济成本, 同时与常规新药开发相比, 可以有效降低失败风险, 因此药物再利用具有重要意义。药物再利用是药物研究领域非常有利的技术, 利用药物无意脱靶效应, 挖掘已有药物的新型临床治疗潜能。药物再利用的研究对象包括已经批准上市的药物、已在临床试验中宣布无效的药物以及各种原因撤市的药物<sup>[2]</sup>。如沙利度胺原本是治疗孕吐药物, 但其具有严重的不良反应, 造成胎儿出现“海豹”状四肢而停用, 经过药物再利用挖掘, 沙利度胺已经重返医学界, 用于麻风病、骨髓瘤治疗<sup>[3]</sup>。药物再利用研究在开发各种疾病的治疗策略方面具有显著的有效性, 并有望为

罕见疾病的治疗提供新的解决方法。目前, 随着电子信息系统的发展, 已有新的信息平台、计算软件用于药物再利用挖掘和分析, 如 KNIME 平台、DRUGREP 数据库等<sup>[4-5]</sup>, 通过高通量筛选、分子结构对接、亲和力检测等, 极大地提高了药物再利用挖掘效率。

抗生素类药物是治疗感染性疾病的利刃。然而常见病原体如细菌、病毒、支原体、衣原体、原生动物等, 通过突变、重组可以获得显著的遗传多样性, 导致耐药突变体出现。细菌突变体的出现导致其对相应的抗生素类药物的临床治疗表现出耐药性<sup>[6]</sup>。对那些已经出现耐药性的抗生素类药物, 通过药物再利用挖掘, 探索新的临床治疗策略, 重新应用在非感染性疾病的治疗, 如肿瘤、心脑血管疾

收稿日期: 2025-02-21

作者简介: 张心悦 (1995—), 女, 北京人, 初级药师, 本科, 研究方向为医院药学。E-mail: zxya01713@btch.edu.cn

\*通信作者: 冀召帅 (1987—), 男, 河北人, 副主任药师, 硕士, 研究方向为医院药学。E-mail: jzsa00270@btch.edu.cn

病、糖尿病等，是对其临床治疗价值的充分利用，有效提高此类药物的应用潜能。目前已有抗生素类药物再利用发挥重要治疗作用的临床应用实例。如多西环素经过再利用挖掘，应用于疟疾的治疗<sup>[7]</sup>。苯唑西林用于阿尔茨海默病的治疗<sup>[8]</sup>。本文综述了抗生素类药物的药物再利用情况，分析其潜在风险以及潜在风险评估面临的困难，为抗生素类药物的药物再利用提供新的思路和更加安全有效的研究方案。

## 1 抗生素类药物的药物再利用情况

抗生素类药物再利用需要研究并解决的重要问题，是对于非感染性疾病的治疗。其中一些抗生素类药物经过再利用挖掘应用于非感染性疾病的治疗，见表 1。左氧氟沙星经过再利用挖掘可以用于肺癌、阿尔茨海默病等非感染性疾病的治疗。苯唑西林可以用于阿尔茨海默病的治疗。多西环素可以用于疟疾治疗。阿奇霉素在新型冠状病毒感染、疟疾的治疗上发挥了重要作用。

表 1 抗生素类药物再利用和产生耐药性的微生物

Table 1 Reuse of antibiotic drugs and microorganisms that have developed resistance

抗生素类药物	再利用治疗疾病	已耐药微生物
左氧氟沙星	肺癌、阿尔茨海默病	嗜脂皮杆菌 <sup>[9]</sup> 、嗜麦芽窄食单胞菌 <sup>[10]</sup> 、嗜血杆菌、链球菌、棒状杆菌葡萄球菌、博德特菌 <sup>[11]</sup> 、幽门螺杆菌 <sup>[12]</sup> 、鲍曼不动杆菌 <sup>[13]</sup> 、不动杆菌属和大肠埃希菌 <sup>[14]</sup>
苯唑西林	疟疾	铜绿假单胞菌 <sup>[15]</sup> 、吲哚变形杆菌 <sup>[16]</sup>
多西环素	疟疾	易碎弧菌 <sup>[7]</sup> 、革兰阳性菌 <sup>[17]</sup> 、大肠埃希菌、弗格森杆菌、奇异变形杆菌 <sup>[18]</sup>
阿奇霉素	新型冠状病毒感染、疟疾	嗜肺军团菌 <sup>[19]</sup>

## 2 抗生素类药物的药物再利用潜在风险

### 2.1 耐药性传播的双重影响

一些非抗生素类药物在临床和生态水平上对于抗生素类药物的耐药性传播产生了显著影响，这种效果是通过外源性抗生素抗性基因的吸收来呈现的<sup>[20-21]</sup>。非抗生物质物质的施用可能会增加临床上多药耐药发展的可能性<sup>[22]</sup>。有理由认为，抗生素类药物再利用可能会影响原有抗生素类药物使用，具有加剧耐药性的潜在风险。抗生素类药物的耐药现象在过去的几十年中一直在逐步增加，在过去的 30 年中，没有新类别的抗生素药物或可行的替代品获得批准进入临床使用<sup>[23-24]</sup>。研究者一直在努力寻找对抗感染性疾病的新药或替代疗法，但细菌等耐药性的发展速度超过了研发速度<sup>[25]</sup>。

药物再利用具有非常重要的意义，并且是解决以前尚无法治愈的疾病，如阿尔茨海默病、肿瘤、帕金森病的有力策略，但抗生素类药物的再利用具有潜在风险，需要综合考虑，特别是考虑到抗生素耐药性的广泛流行，可能会对人类健康造成严重的影响。抗生素类药物的抗生素耐药性已经造成全球范围内超过 70 000 人死亡，预计到 2050 年，这一数字将会上升至 1 000 万人<sup>[26]</sup>。许多研究深入探讨了抗生素类药物再利用的治疗作用，挖掘其在非感染性疾病上的治疗潜能<sup>[27-29]</sup>。然而，这些研究未能充分认识到这些抗生素类药物再利用，具有的潜在

的诱导抗生素耐药性的风险。

### 2.2 剂量相关的抗生素耐药性风险与跨适应症治疗的监管困难

相关研究表明，抗生素类药物左氧氟沙星可以用于治疗阿尔茨海默病<sup>[29]</sup>。然而，其他几项检查对这种抗生素治疗阿尔茨海默病的不良反应被忽略了。其中一项研究表明，使用 500 mg/d 左氧氟沙星治疗后，阿尔茨海默病的患者出现癫痫的可能性增加<sup>[30]</sup>。此外，对阿尔茨海默病患者的肠道微生物组的研究表明，幽门螺杆菌感染可能是阿尔茨海默病患者释放炎症介质的触发因素<sup>[31]</sup>。而幽门螺杆菌对左氧氟沙星具有耐药性<sup>[32]</sup>。抗生素类药物再利用的潜在风险可能与其使用剂量、持续用药时间以及这些因素对抗生素耐药性的影响有关。在针对非感染性疾病的治疗上，再利用的抗生素类药物通常使用剂量显著高于非抗生素类药物<sup>[33]</sup>。使用 400 mg 米诺环素在 2 年内对延缓轻度阿尔茨海默病认知功能障碍无效<sup>[34]</sup>。尽管这类抗生素类药物在实验室水平筛选下可能作为候选药物，但不能保证在正常剂量下、在体内可以产生理想疗效。患者长期暴露于抗生素类药物（临床剂量），可能会导致肠道微生物产生耐药性。如果长期使用这类抗生素类药物治疗阿尔茨海默病，可能会导致患者出现抗生素耐药性，从而使得患者的常规感染性疾病的治疗难度增加。如果阿尔茨海默病患者长期服用再利用的抗生素

类药物，必须对这类药物产生的长期后果进行评估，避免抗生素耐药性造成严重影响。

目前缺乏评估抗生素类药物再利用与抗生素耐药性相关性的全面研究。现有研究证据证实抗生素类药物的使用与耐药性的出现有直接关联。抗生素类药物的再利用增加，可能会增加耐药性发生概率。如多西环素是一种四环素类抗生素，已经被再利用于疟疾的治疗。虽然尚无使用多西环素治疗疟疾、诱导抗生素耐药性增加的研究结果，但其他研究发现，长期使用多西环素会诱导对黏菌素的共耐药性，增加对于黏菌素耐药性的概率，而黏菌素被认为是广泛耐药菌治疗的最后的抗生素<sup>[35]</sup>。这项研究强调使用多西环素等抗生素的再利用必须要进行严格的监管，避免抗生素类药物再利用后，不限制的使用导致多重耐药菌和极度耐药菌的存活。

在新型冠状病毒感染流行期间，研究者发现阿奇霉素单独使用，或与羟氯喹等药物联合应用，可以治疗新型冠状病毒感染。随着新型冠状病毒感染的广泛传播，阿奇霉素的使用率逐渐增加，这种不受监管的抗生素药物使用，具有诱发抗生素耐药性的潜在风险。除此之外，阿奇霉素还被认为可以用于疟疾治疗。阿奇霉素可以用于恶性疟疾感染患者的退烧<sup>[36]</sup>。尽管阿奇霉素展现出了抗疟的潜力，但仍需进一步评估其疗效和风险。

### 2.3 抗生素耐药性风险下抗生素再利用路径重构

在抗生素类药物再利用的背景下，探索研发抗生素类药物的替代品非常有必要。尤其针对已经出现了耐药性的抗生素，应该积极研发其替代品。虽然抗生素类药物再利用可能会规避新药临床试验的失败风险，但缺乏解决抗生素类药物广泛使用造成抗生素耐药性的治疗办法。不应低估大量抗生素类药物再利用造成抗生素耐药性的潜在风险和严重后果。

在考虑上述潜在风险后，应审慎评估抗生素类药物再利用的效益和风险。在过去，抗生素类药物的开发不断进行，不断有新的抗生素类药物上市使用，然而目前因临床试验的时间、经济成本等问题，许多药品研发公司已经放弃了新的抗生素类药物的研发计划。新型抗生素类药物开发不足，促进了现有的抗生素类药物的再利用，但是需要综合评估再利用后产生的潜在风险。

在某些情况下，抗生素类药物的再利用可能克服抗生素耐药性。目前使用的产生耐药性的结核菌

菌株在全球广泛分布，为结核病的治疗带来了巨大困难。抗结核病药物异烟肼可以通过阻断 InhA 酶从而抑制构成分枝杆菌细胞壁的分枝杆菌酸的合成。异烟肼是一种前药，对异烟肼的耐药性主要来自于其激活所必需的细菌酶的突变。天然来源的古老抗生素吡啶霉素于 1950 年首次发现，可以直接抑制 InhA，因此其可以直接用于耐药结核病菌引起的感染的治疗<sup>[37]</sup>。对于这种作用机制的理解也可能促进吡啶霉素与其他药物的联合使用，挖掘其再利用的潜能<sup>[38]</sup>。抗生素类药物再利用具有重要意义，未来对于抗生素类药物可能的疗效会有大量的进一步挖掘，但在抗生素类药物再利用的同时，需要综合评估其存在的潜在风险。

## 3 抗生素类药物的药物再利用潜在风险评估面临的困难

### 3.1 微生物复杂性与耐药性机制的分析

由于感染过程的复杂性以及宿主与病原体之间错综复杂的相互作用，确定抗感染药物的适当治疗靶点是一项具有挑战性的工作<sup>[39]</sup>。病原体包括病毒、细菌、原生动物和线虫，通过突变和重组获得显著的遗传多样性，导致耐药突变体的出现<sup>[40]</sup>。因此开发能够有效靶向所有突变体的药物变得困难。因此，对于耐药机制的研究要不断推进和深入<sup>[41]</sup>。此外，某些感染，包括奈瑟菌属或疟原虫属，具有发生抗原变异的能力，其中它们会修饰细胞上的表面蛋白，以逃避宿主生物体免疫系统的检测和攻击。这种持续的适应过程对确定一致的治疗靶点和潜在的疫苗接种候选者构成了挑战<sup>[42]</sup>。此外，克氏锥虫、结核分枝杆菌和疱疹病毒等病原体可以建立潜伏或慢性感染，其中它们在宿主细胞中保持无活性，并成功逃避免疫检测<sup>[43-44]</sup>。有效管理此类感染需要能够在病原体活跃和潜伏阶段专门针对病原体的药物。此外，某些细菌，如铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和金黄色葡萄球菌可以形成生物膜，这增强了它们对药物的耐药性，并阻碍了药物的可及性，从而使根除感染更艰巨<sup>[45-46]</sup>。

### 3.2 缺乏高效的动物模型

开发准确复制人类感染的动物模型对于临床前测试至关重要。然而，由于宿主和病原体之间错综复杂的相互作用难以准确模拟，因此为特定传染病创建合适的模型可能会带来挑战<sup>[47]</sup>。缺乏适当的预测模型会阻碍药物开发的进展，因为理解疾病机制和评估潜在药物的有效性变得困难<sup>[48]</sup>。1 个例子

是模拟新型冠状病毒感染等疾病所涉及的复杂性，需要考虑各种因素，如随机性、不断发展的传播动力学和空间配置<sup>[49]</sup>。

抗疟药物研发领域的一项重大进展是建立了用于恶性疟原虫感染的 NOD-SCID 小鼠模型，该模型被证明对测试药物的疗效具有较高价值<sup>[50]</sup>。此外，利用干细胞来源的类器官培养物，通过有效模拟体内疾病特征和增强对宿主 - 微生物相互作用的理解，在为传染病提供有价值的见解方面具有重要前景<sup>[51-52]</sup>。此外，整合复杂的数学模型，如 SEIR 模型，包含多个变量，可以极大地帮助预测疾病传播，特别是对于潜伏期延长和无症状携带者为特征的感染<sup>[53]</sup>。通过制定明确的研究问题、实施质量保证措施和细致的报告实践来优化建模过程，可以大大提高研究结果的相关性和可理解性，从而在改进与疾病管理相关的决策过程中发挥关键作用<sup>[54]</sup>。

另一方面，流行病学模型，如基于代理的模拟模型和房室模型，在理解疾病传播动力学和评估干预策略方面起着至关重要的作用<sup>[55]</sup>。这些模型通常涉及做出可能限制其范围的假设，如关注单应变和单向量场景、简单的人类行为建模，以及忽略数据质量评估<sup>[56]</sup>。为了提高这些模型的可靠性，必须考虑信息质量、人类行为、多向量和多应变情景等因素，因为它们会显著影响模型结果，而不会显著增加计算成本<sup>[57]</sup>。研究人员和建模者之间的合作对于提高预测的准确性和优化模型以实现有效的公共卫生决策和重新利用抗生素至关重要。

### 3.3 临床试验的风险

由于疗效不足、对安全性的担忧或患者招募困难，抗感染药物的临床试验经常遇到显著的流失率。此外，在资源受限的环境中进行临床试验和随后的监测，以及缺乏合适的传染病替代终点，导致了不成功结果水平的升高。

总之，虽然有可能再利用药物来克服传染病中的抗生素耐药性，但该领域存在一些困难。微生物的复杂性以及病原体与其宿主之间错综复杂的相互作用对确定合适的治疗靶点提出了挑战。病原体进化、经历抗原变异、建立潜伏或慢性感染以及形成生物膜的能力使有效药物的开发进一步复杂化。应对这些挑战需要持续的研究和合作，以开发新的策略和疗法来对抗耐药性感染。

## 4 结语

抗生素类药物再利用是一项战略计划，涉及探

索和确定市场上已经存在的抗生素类药物的新治疗应用。这种方法已被证明是有益的，因为它具有成本效益，并且能够在抗生素类药物发现过程中节省时间。但在完全接受此策略之前考虑各种因素很重要。其中一个因素是，许多再利用的抗生素类药物在临床试验中未能达到其预期目标，导致人们对这种方法的有效性感到担忧。此外，人们越来越担心多药耐药性风险可能增加，这进一步强调了在使用再利用抗生素类药物时需要谨慎。

再利用抗生素类药物的开发需要在设计开发计划时具有高水平的创造力和创新。这是因为每个案例都呈现出一组独特的情况和证据，必须进行彻底评估。因此，在处理每个药物再利用项目时，必须全面了解所涉及的伦理和制药考虑因素。此外，再利用的抗生素类药物必须经过严格的临床试验才能获准使用。这确保了这些药物的安全性和有效性得到彻底评估，并识别和减轻了任何潜在的风险和不良反应。总之，选择再利用药物的过程应以一系列伦理和药物考虑为指导。重要的是要承认与药物再利用相关的局限性和挑战，如可能无法达到治疗靶点和多药耐药性的风险。通过在开发计划中优先考虑创造力和创新的应用，并确保完成严格的临床试验，可以最大限度地发挥再利用药物的潜在益处，同时将相关风险如抗生素耐药性降至最低。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Khan S, Agnihotri J, Patil S, *et al.* Drug repurposing: A futuristic approach in drug discovery [J]. *J Pharm Biol Sci*, 2023, 11(1): 66-69.
- [2] Meera M, Sekar S, Mahatao R. A novel approach for drug discovery-drug repurposing [J]. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*, 2022, 12(5): 546-551.
- [3] Iacopetta D. Special issue on anticancer drugs activity and underlying mechanisms [J]. *Appl Sci (Basel)*, 2021, 11(17): 8169.
- [4] Gan J H, Liu J X, Liu Y, *et al.* DrugRep: an automatic virtual screening server for drug repurposing [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(4): 888-896.
- [5] Sadegh S, Skelton J, Anastasi E, *et al.* NeDRex-an integrative and interactive network medicine platform for drug repurposing [A] // REXPO22, The 1st International Conference on Drug Repurposing [C]. Maastricht, 2022.
- [6] Tan G S Q, Sloan E K, Lambert P, *et al.* Drug repurposing using real-world data [J]. *Drug Discov Today*, 2023, 28(1):

- 103422.
- [7] Eliopulos N, Alsina L, Diana L, *et al.* Multiple antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae isolated from a Sea Lion (*Otaria flavescens*) specimen from Isla de Lobos, Uruguay: A case report [J]. *Braz J Anim Environ Res*, 2022, 5(4): 3477-3486.
- [8] Lachmajer-Lutoslawska M, Bobrowski M. Resistance to beta-lactam antibiotics *Proteus strains* [J]. *Acta Microbiol Pol A*, 1975, 8(3): 141-149.
- [9] Ramdhani D, Azizah S N, Kusuma S A F, *et al.* Antibiotic resistance: evaluation of levofloxacin treatment in acute respiratory tract infections cases at the Tasikmalaya City Health Center, Indonesia [J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2020, 11(3): 113-116.
- [10] Trespalacios-Rangél A A, Otero W, Arévalo-Galvis A, *et al.* Surveillance of levofloxacin resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Bogotá-Colombia (2009 - 2014) [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0160007.
- [11] Abdelaal A M, Mahmood S S. The role of efflux pump *adeJ* gene in levofloxacin resistance among *A. baumannii* [J]. *Syst Rev Pharm*, 2020, 11(10): 1105-1110.
- [12] Asaduzzaman M, Hasan M Z, Khatun M, *et al.* Resistance pattern of levofloxacin against uropathogens causing urinary tract infection in selected areas of Dhaka city, Bangladesh [J]. *J Biol Agric Healthc*, 2018, 8(4): 74-81.
- [13] Iskhakova K I. Antibiotic sensitivity of nonfermenting gram-negative bacteria [J]. *Antibiot Khimioter*, 1988, 33(11): 823-827.
- [14] Rolinson G N. Bacterial resistance to penicillins and cephalosporins [J]. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1971, 179(1057): 403-410.
- [15] Chow A W, Patten V, Guze L B. Comparative susceptibility of anaerobic bacteria to minocycline, doxycycline, and tetracycline [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1975, 7(1): 46-49.
- [16] Larsen T. Occurrence of doxycycline resistant bacteria in the oral cavity after local administration of doxycycline in patients with periodontal disease [J]. *Scand J Infect Dis*, 1991, 23(1): 89-95.
- [17] Belousoff M J, Venugopal H, Wright A, *et al.* cryoEM-guided development of antibiotics for drug-resistant bacteria [J]. *ChemMedChem*, 2019, 14(5): 527-531.
- [18] Richardson L L. Alternating antibiotics render resistant bacteria beatable [J]. *PloS Biol*, 2015, 13(4): e1002105.
- [19] Hussein M A, Salah El-Din M M, Saleh E M, *et al.* Sildenafil (VIAGRATM): a promising anticancer drug against certain human cancer cell lines [J]. *Asian J Chem*, 2021, 33(6): 1420-1424.
- [20] Stevenson C, Hall J P, Harrison E, *et al.* Gene mobility promotes the spread of resistance in bacterial populations [J]. *ISME J*, 2017, 11(8): 1930-1932.
- [21] Gillings M R, Gaze W H, Pruden A, *et al.* Using the class 1 integron-integrase gene as a proxy for anthropogenic pollution [J]. *ISME J*, 2015, 9(6): 1269-1279.
- [22] Chawla M, Verma J, Gupta R, *et al.* Antibiotic potentiators against multidrug-resistant bacteria: discovery, development, and clinical relevance [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13(887251): 887251.
- [23] Natsheh I Y, Elkhader M T, Al-Bakheit A A, *et al.* Inhibition of *Acinetobacter baumannii* biofilm formation using different treatments of silica nanoparticles [J]. *Antibiotics* (Basel), 2023, 12(9): 1365.
- [24] Cunningham S A, Rodriguez C, Woerther P L, *et al.* In vivo emergence of dual resistance to rifampin and levofloxacin in osteoarticular *Cutibacterium avidum* [J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(4): e0368722.
- [25] Dulyayangkul P, Calvopiña K, Heesom K J, *et al.* Novel mechanisms of efflux-mediated levofloxacin resistance and reduced amikacin susceptibility in *Stenotrophomonas maltophilia* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 65(1): e01284-20.
- [26] O'Neill J. Review on Antimicrobial resistance [R]. London: Wellcome Trust, 2014.
- [27] Song M, Wu H, Wu S, *et al.* Antibiotic drug levofloxacin inhibits proliferation and induces apoptosis of lung cancer cells through inducing mitochondrial dysfunction and oxidative damage [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 1137-1143.
- [28] Alsalahat I, Al-Majdoub Z M, Taha M O, *et al.* Inhibition of aggregation of amyloid- $\beta$  through covalent modification with benzylpenicillin; potential relevance to Alzheimer's disease [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2021, 26: 100943.
- [29] Khan A N, Qureshi I A, Khan U K, *et al.* Inhibition and disruption of amyloid formation by the antibiotic levofloxacin: A new direction for antibiotics in an era of multi-drug resistance [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 714: 109077.
- [30] Lanckohr C, Bracht H. Antimicrobial stewardship [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2022, 28(5): 551-556.
- [31] Douleris M, Kotronis G, Gialamprinou D, *et al.* Alzheimer's disease and gastrointestinal microbiota; impact of *Helicobacter pylori* infection involvement [J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131(3): 289-301.
- [32] Mehrotra T, Devi T B, Kumar S, *et al.* Antimicrobial resistance and virulence in *Helicobacter pylori*: Genomic insights [J]. *Genomics*, 2021, 113(6): 3951-3966.
- [33] Farha M A, Brown E D. Drug repurposing for antimicrobial

- discovery [J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(4): 565-577.
- [34] Howard R, Zubko O, Bradley R, *et al.* Minocycline at 2 different dosages vs placebo for patients with mild Alzheimer disease: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(2): 164-174.
- [35] Narendrakumar L, Chandrika S K, Thomas S. Adaptive laboratory evolution of *Vibrio cholerae* to doxycycline associated with spontaneous mutation [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 56(3): 106097.
- [36] Burns A L, Sleebs B E, Gancheva M, *et al.* Targeting malaria parasites with novel derivatives of azithromycin [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1063407.
- [37] Hartkoorn R C, Sala C, Neres J, *et al.* Towards a new tuberculosis drug: pyridomycin-nature's isoniazid [J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(10): 1032-1042.
- [38] Diacon A H, Dawson R, Groote-Bidlingmaier F, *et al.* Bactericidal activity of pyrazinamide and clofazimine alone and in combinations with pretomanid and bedaquiline [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(8): 943-953.
- [39] Weng H B, Chen H X, Wang M W. Innovation in neglected tropical disease drug discovery and development [J]. *Infect Dis Poverty*, 2018, 7(1): 67.
- [40] Lauring A S, Andino R. Quasispecies theory and the behavior of RNA viruses [J]. *PLoS Pathog*, 2010, 6(7): e1001005.
- [41] Ventola C L. The antibiotic resistance crisis: part 1: Causes and threats [J]. *P T*, 2015, 40(4): 277-283.
- [42] Scherf A, Lopez-Rubio J J, Riviere L. Antigenic variation in *Plasmodium falciparum* [J]. *Annu Rev Microbiol*, 2008, 62: 445-470.
- [43] Gomez J E, McKinney J D. *M. tuberculosis* persistence, latency, and drug tolerance [J]. *Tuberculosis* (Edinb), 2004, 84(1-2): 29-44.
- [44] Barrett M P, Kyle D E, Sibley L D, *et al.* Protozoan persister-like cells and drug treatment failure [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(10): 607-620.
- [45] Natsheh I Y, Elkhader M T, Al-Bakheit A A, *et al.* Inhibition of *Acinetobacter baumannii* biofilm formation using different treatments of silica nanoparticles [J]. *Antibiotics* (Basel), 2023, 12(9): 1365.
- [46] Donlan R M. Biofilms and device-associated infections [J]. *Emerg Infect Dis*, 2001, 7(2): 277-281.
- [47] Hay M, Thomas D W, Craighead J L, *et al.* Clinical development success rates for investigational drugs [J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(1): 40-51.
- [48] Ginsberg A M, Spigelman M. Challenges in tuberculosis drug research and development [J]. *Nat Med*, 2007, 13(3): 290-294.
- [49] Takuadina A I, Pazytkhan N P, Iskakov K T. Mathematical modeling of infectious diseases on the example of Astana city [J]. *Sci Educ*, 2023: 71.
- [50] Jiménez-Díaz M B, Mulet T, Viera S, *et al.* Improved murine model of malaria using *Plasmodium falciparum* competent strains and non-myelodepleted NOD-SCID IL2R $\gamma$ manull mice engrafted with human erythrocytes [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(10): 4533-4536.
- [51] Aguilar C, Alves da Silva M, Saraiva M, *et al.* Organoids as host models for infection biology - A review of methods [J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(10): 1471-1482.
- [52] Mihaljevic J R, Borkovec S, Ratnavale S, *et al.* SPARSEMODr: rapidly simulate spatially explicit and stochastic models of COVID-19 and other infectious diseases [J]. *Biol Methods Protocols*, 2022, 7(1): bpac022.
- [53] Blutt S E, Estes M K. Organoid models for infectious disease [J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73(1): 167-182.
- [54] Smith G C, Kao R R, Walker M. Infectious disease modelling to inform policy [J]. *Rev Sci Tech*, 2023, 42: 173-179.
- [55] Scheidegger A P G, Maxir H, Banerjee A. A statistical examination of distinct characteristics influencing the performance of vector-borne epidemiological agent-based simulation models [J]. *Modelling*, 2021, 2(2): 166-196.
- [56] Fitzpatrick M C, Bauch C T, Townsend J P, *et al.* Modelling microbial infection to address global health challenges [J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(10): 1612-1619.
- [57] Gestal M C, Dedloff M R, Torres-Sangiao E. Computational health engineering applied to model infectious diseases and antimicrobial resistance spread [J]. *Appl Sci* 2019, 9(12): 2486.