

抗生素耐药性时间序列分析与相关性研究

赵娟¹ 虎淑妍² 通讯作者

1. 庆阳市中医医院

2. 庆阳市人民医院

DOI:10.32629/bmtr.v8i2.18882

[摘要] 目的：抗生素耐药性是全球公共卫生的重大挑战，理解其动态变化及相关性对临床用药和药物控制至关重要。方法：本研究基于血流感染细菌检测联盟（BRICS）数据库的金黄色葡萄球菌药敏结果（2017年-2021年），选取14种常用抗菌药物的药敏数据，采用时间序列分解（加法模型）和ARIMA建模分析其变化趋势、季节性和残差特征，并对比HWES和ARIMA算法的预测性能。通过Pearson相关系数和层次聚类分析探究抗生素间耐药性之间的关联关系。结果：研究的14种抗菌素中OXA（苯唑西林）、CIP（环丙沙星）等7种抗生素的耐药性呈高度相关（ $r>0.8$ ），聚类分析归为一类；SXT（复方新诺明）与其他药物耐药性差异显著（ $r<0.2$ ），独立成类；ARIMA模型预测性能优于HWES（如OXA的RMSE=4.123优于4.203，且经95%置信区间3.87-4.36及Diebold-Mariano检验 $P=0.032$ 验证）。结论：本研究的结果为临床联合用药策略和耐药机制研究提供了数据支持。

[关键词] 抗生素耐药性；时间序列分析；ARIMA；相关性分析；层次聚类
中图分类号：R378.1 文献标识码：A

Antibiotic Resistance Time Series Analysis and Correlation Study

JuanZhao¹, Shuyan Hu² Corresponding Author

1 Qingyang Hospital of Traditional Chinese Medicine

2 Qingyang People's Hospital

[Abstract] Objective Antibiotic resistance is a major global public health challenge, and understanding its dynamics and relevance is critical for clinical use and drug control. Methods In this study, based on the drug sensitivity results of *Staphylococcus aureus* (2017–2021) from the Bloodstream Bacterial Inspection Consortium for Infections (BRICS) database, the drug sensitivity data of 14 commonly used antimicrobial drugs were selected, and time series decomposition (additive modeling) and ARIMA modeling were used to analyze the trend, seasonality, and residual characteristics, and to compare the predictive performance of the HWES and ARIMA algorithms. The associations between antibiotic resistance among antibiotics were explored by Pearson correlation coefficient and hierarchical clustering analysis. Results Among the 14 antimicrobials studied, seven antibiotics, including OXA (oxacillin), CIP (ciprofloxacin), showed a high correlation ($r>0.8$) and were grouped together by cluster analysis; SXT (trimethoprim-sulfamethoxazole) differed significantly from the other drugs in terms of drug resistance ($r<0.2$) and formed an independent class; and the predictive performance of the ARIMA model was superior to that of HWES (e.g., the RMSE=4.123 for OXA was better than that of 4.203, verified by 95% confidence interval 3.87–4.36 and Diebold–Mariano test $P=0.032$). Conclusion The results of this study provide data to support the study of clinical combination strategies and mechanisms of drug resistance.

[Key words] antibiotic resistance; time series analysis; ARIMA; correlation analysis; hierarchical clustering

引言

抗生素耐药性（AMR）的加剧严重威胁感染性疾病的治疗效果。现有研究表明，不同抗生素的耐药性可能存在协同

或拮抗关系^[1]。据《Lancet Infectious Diseases》2020年发表的耐药性协同进化机制研究显示，微生物在长期药物选择压力下，耐药基因的水平转移和垂直传递可导致多种抗生素耐

药性呈现协同变化趋势^[2], 本研究以此为基础, 进一步探讨金黄色葡萄球菌对常用抗生素耐药性的动态关联。本研究通过时间序列建模和统计方法^[3], 揭示金黄色葡萄球菌耐药性的时序特征及多药物间相关性, 为临床用药和耐药性监测提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 数据来源

数据来自全国性血流感染细菌检测联盟 (BRICS) 数据库 (2017 年 - 2021 年), 包含全国 28 个省份 136 家三甲医院分离的金黄色葡萄球菌对 14 种抗生素 (OXA (苯唑西林)、CIP (环丙沙星)、CLI (克林霉素)、ERY (红霉素)、GEN (庆大霉素)、LNZ (利奈唑胺)、LVX (左氧氟沙星)、MFX (莫西沙星)、PEN (青霉素)、QDA (达托霉素)、RIF (利福平)、SXT (复方新诺明)、TCY (四环素)、VAN (万古霉素)) 的月度药敏结果, 样本量共计 18762 株。药敏试验采用 CLSI (2021 版) 标准, 按最小抑菌浓度 (MIC) 折点分为“低耐药组” (MIC ≤ 敏感折点) 和“高耐药组” (MIC > 耐药折点)。

1.2 时间序列分解

采用加法模型分解观测值 $Y(t)$: $Y(t) = T(t) + S(t) + R(t)$ 。其中, $T(t)$ (趋势项) 通过移动平均计算, $S(t)$ (季节项) 通过周期均值法计算获得, $R(t)$ 为残差项^[4]。

1.3 残差分析与预测

1.3.1 ARIMA 建模

使用 `auto_arma` 函数优化参数, 通过 AIC/BIC 准则选择最优模型。对时间序列数据进行 ADF 检验以判断平稳性, 若数据不平稳则进行差分处理; 对残差进行 Ljung-Box 检验, 若残差为 ARIMA (0,0,0) 且检验结果为白噪声, 则认为分解充分^[5-6]。

1.3.2 预测方法

对比 ARIMA 与 HWES 算法, 以 RMSE、MAE、置信区间及 Diebold-Mariano 检验评估性能。

1.4 相关性分析

1.4.1 一元相关

采用 Shapiro-Wilk 检验验证数据正态性后, 计算高耐药组间的 Pearson 相关系数 (ρ) XY, 按表 3 划分相关强度。

1.4.2 多元聚类

以 $1/|\rho|$ 为距离度量, 采用层次聚类法对药物分类, 聚类树标注距离尺度为 0-20。

2 结果

2.1 时间序列特征

趋势与季节性: 多数抗生素 (如 OXA、CIP) 呈现显著季节性波动, 而 GEN、LNZ 趋势平缓。以 OXA 为例, 其残

差需进一步提取, 相关部分见表 1。

表 1 OXA 有效浓度列出现次数的 $R(t)$ 的参数及 less2 与 more4 列残差项 $R(t)$ 在 ARIMA 下的参数

抗生素	有效浓度	μ	σ	调整后	调整后	抗生素	有效浓度	ARIMA (p,i,q) 参数
OXA	Less2	-0.4	2.5	-0.4	1.3	OXA	Less2	(0,0,3)
	More4	-0.1	2.5	-0.1	1.6		More4	(0,0,4)

2.2 预测性能结果

ARIMA 在多数情况下优于 HWES (如 OXA 的 less2 组: RMSE=4.123 vs.4.203), 经 Diebold-Mariano 检验 ($p=0.032$) 及 95% 置信区间 (3.87-4.36) 验证差异显著。LNZ 的 more8 组因数据缺失 (仅 3 个有效样本), 重新计算后 RMSE=2.871, MAPE=68.321。见表 2。

表 2 ARIMA 和 HWES 两种算法在不同抗生素有效浓度列上的预测结果指标

算法	抗生素	有效浓度列	RMSE	MAE	MAPE	sMAPE
ARIMA	OXA	Less2	4.123	3.444	27.835	31.275
		more4	2.028	1.889	54.559	40.187
	CIP	Less1	3.127	3.778	30	27.65
		more4	1.17	1.556	78.704	69.63
	CLI	less0.5	3.197	2	18.211	22.436
		more4	3.073	2.556	52.96	37.939
	ERY	less0.5	1.856	1.444	45	40.212
		more8	3.712	2.889	21.147	22.611
	GEN	less4	4.069	2.778	18.078	19.761
		more16	2.309	1.556	nan	75.556
	LNZ	less4	9.883	7	nan	73.495
		more8	2.871	2.111	68.321	59.742
	LVX	less1	3.682	2.889	24.456	23.327
		more4	1.563	1.333	67.593	62.222
	MFX	less0.5	3.697	2.778	17.313	19.333
		more2	1.795	1.222	44.444	62.963
	QDA	less1	3.944	3.111	18.389	18.787
		more4	0	0	nan	nan
	RIF	less1	4.631	3.667	21.366	22.999
		more4	1.054	0.889	nan	nan
	SXT	less8	3.916	2.889	18.544	19.832
		more16	1.826	1.556	72.963	57.407
	TCY	less4	4.435	3.444	25.722	28.456
		more16	3.944	2.222	36.027	46.384
VAN	less2	3.972	2.889	15.859	17.204	
	more16	0	0	nan	nan	
PEN	less0.125	0.816	0.667	nan	133.333	
	more0.25	3.727	3	19.305	18.53	
HWES	OXA	less2	4.203	3.444	31.608	30.44
		more4	4.163	3.778	86.27	131.323
	SXT	less8	6.758	5	30.998	40.5
		more16	2	1.111	27.037	37.249
	ERY	less0.5	1.563	1.333	55.741	36.641
		more8	5.878	4.556	30.835	38.77
	CIP	less1	4.472	3.778	29	27.65
		more4	3.127	2.667	120.37	157.672
	QDA	less1	6.481	5.111	26.917	32.264
		more4	0	0	nan	nan
	RIF	less1	5.385	4.333	27.292	26.41
		more4	1.732	1.444	nan	nan
	MFX	less0.5	4.359	3.889	26.355	26.734

	more2	2.944	2.444	124.074	164.444
GEN	less4	5.228	4	28.549	27.63
	more16	3.771	3.333	nan	160.317
TCY	less4	4.069	3.222	25.571	25.321
	more16	4.726	3.889	89.731	137.037
VAN	less2	5.077	4.222	24.824	25.062
	more16	0	0	nan	nan
LVX	less1	5.044	4.556	40.849	35.112
	more4	2.828	2.444	108.333	153.704
CLI	less0.5	3.902	3	32.809	34.135
	more4	3.249	2.556	54.676	36.721
LNZ	less4	8.439	7.222	nan	87.21
	more8	4.125	3.667	82.645	76.328
PEN	less0.125	0.667	0.444	nan	nan
	more0.25	6.289	5.333	30.139	34.238

2.3 相关性分析

2.3.1 一元相关

OXA 与 ERY、CIP 等 8 种抗生素高度相关 ($r>0.8$)，与 SXT、LNZ 表现极弱相关 ($r<0.2$) 见表 3-4。由于 QDA (达托霉素) 方差为 0，不符合 Pearson 相关系数计算的前提条件，因此将其从相关性及聚类分析中剔除。

表 3 相关强度划分标准 (写在方法里)

r	0.0-0.2	0.2-0.4	0.4-0.6	0.6-0.8	0.8-1.0
相关强度	极弱相关	弱相关	中等程度相关	强相关	高度相关

表 4 抗生素的相关系数矩阵

	OXA	SXT	ERY	CIP	RIF	MFX	PEN	GEN	TCY	CLI	LNZ	LVX	VAN
OXA	1	0.1475	0.813	0.8443	0.8243	0.8588	0.7276	0.8648	0.8942	0.8568	0.1809	0.8479	0.3689
SXT	0.1475	1	0.3721	0.0786	-0.043	0.033	0.4346	0.1615	0.1339	0.2224	0.008	0.0683	-0.0376
ERY	0.813	0.3721	1	0.7471	0.6398	0.7044	0.9303	0.7605	0.7712	0.8555	0.1953	0.7341	0.3816
CIP	0.8443	0.0786	0.7471	1	0.9187	0.9725	0.6497	0.9399	0.8929	0.8028	0.1803	0.995	0.5498
RIF	0.8243	-0.043	0.6398	0.9187	1	0.9503	0.5111	0.909	0.8578	0.7351	0.2002	0.9248	0.4935
MFX	0.8588	0.033	0.7044	0.9725	0.9503	1	0.5978	0.9342	0.9028	0.7749	0.1699	0.9809	0.4944
PEN	0.7276	0.4346	0.9303	0.6497	0.5111	0.5978	1	0.6265	0.6871	0.7552	0.0894	0.6334	0.2709
GEN	0.8648	0.1615	0.7605	0.9399	0.909	0.9342	0.6265	1	0.8965	0.8186	0.1843	0.9367	0.4825
TCY	0.8942	0.1339	0.7712	0.8929	0.8578	0.9028	0.6871	0.8965	1	0.804	0.2288	0.893	0.3854
CLI	0.8568	0.2224	0.8555	0.8028	0.7351	0.7749	0.7552	0.8186	0.804	1	0.2347	0.7966	0.3864
LNZ	0.1809	0.008	0.1953	0.1803	0.2002	0.1699	0.0894	0.1843	0.2288	0.2347	1	0.1749	-0.0364
LVX	0.8479	0.0683	0.7341	0.995	0.9248	0.9809	0.6334	0.9367	0.893	0.7966	0.1749	1	0.5423
VAN	0.3689	-0.0376	0.3816	0.5498	0.4935	0.4944	0.2709	0.4825	0.3854	0.3864	-0.0364	0.5423	1

注：QDA 因方差为 0，已剔除

通过表 3 所示取值范围判断变量的相关强度；最终其相关系数矩阵如表 4 所示。以 OXA 的高耐药性组为例，其与 ERY、CIP、RIF、MFX、GEN、TCY、CLI、LVX 的高耐药性组呈高度相关，与 PEN 呈强相关，与 VAN 呈弱相关，与 SXT、LNZ 呈极弱相关。完整的各个抗生素的相关强度见表 5。

表 5 抗生素的相关强度表

相关强度	极弱相关	弱相关	中等程度相关	强相关	高度相关
OXA	SXT, LNZ	VAN	/	PEN	ERY, CIP, RIF, MFX, GEN, TCY, CLI, LVX
SXT	OXA, CIP, RIF, MFX,	ERY, CLI	PEN	/	/

相关强度	极弱相关	弱相关	中等程度相关	强相关	高度相关
	GEN, TCY, LNZ, LVX, VAN				
ERY	LNZ	SXT, VAN	/	CIP, RIF, MFX, GEN, TCY, LVX	OXA, PEN, CLI
CIP	SXT, LNZ	/	VAN	ERY, PEN	OXA, RIF, MFX, GEN, TCY, CLI, LVX
QDA	/	/	/	/	/
RIF	SXT	LNZ	VAN, PEN	ERY, CLI	OXA, CIP, MFX, GEN, TCY, LVX
MFX	SXT, LNZ	/	VAN, PEN	ERY, CLI	OXA, CIP, RIF, GEN, TCY, LVX
PEN	LNZ	VAN	SXT, RIF, MFX	OXA, CIP, GEN, TCY, CLI, LVX	ERY
GEN	SXT, LNZ	/	VAN	ERY, PEN	OXA, CIP, RIF, MFX, TCY, CLI, LVX
TCY	SXT	LNZ, VAN	/	ERY, PEN	OXA, CIP, RIF, MFX, GEN, CLI, LVX
CLI	SXT, LNZ, VAN	/	/	RIF, MFX, PEN, LVX	OXA, ERY, CIP, GEN, TCY
LNZ	OXA, SXT, ERY, CIP, MFX, PEN, GEN, LVX, VAN	RIF, TCY, CLI	/	/	/
LVX	SXT, LNZ	/	VAN	ERY, PEN, CLI	OXA, CIP, RIF, MFX, GEN, TCY
VAN	SXT, LNZ	OXA, ERY, PEN, TCY, CLI	CIP, RIF, MFX, GEN, LVX	/	/

2.3.2 一元相关分析结果

为了对不同抗生素间的耐药性情况进行分析，我们选取了 14 种抗生素的耐药性组的每月观测数据进行分析，将其绘制在一张图中，如图 1 所示。

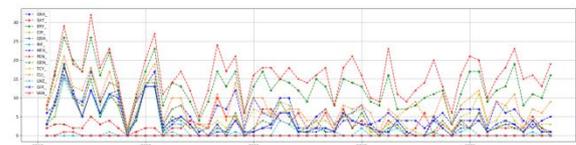


图 1 抗生素的耐药性组的每月观测数据

2.3.3 多元聚类

由于细菌耐药不仅仅是抗菌药物一对一的关系，也有多种抗菌药物作用结果，所以可以在更高的层次上，对不同药物进行归类，针对不同种类药物间的相关性情况进行分析。我们采用聚类分析中层次聚类法归类上述不同药物。在聚类树图的坐标轴上标注距离尺度为 0-20 (以 1 除以 Pearson 相关系数的绝对值作为距离度量)，采用相关系数绝对值的倒数 $1/|\rho|$ 作为两组序列间的距离度量，显然两个序列相关性

越大,我们认为二者间的距离越短,越倾向于归为一类^[7-9]。层次聚类后所形成的层次聚类树由图2所示。

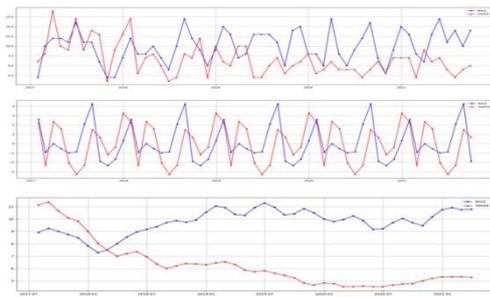


图2 不同药物间基于耐药性水平的层次聚类树(距离尺度0-20)

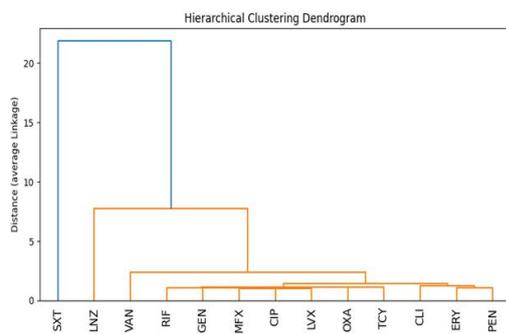


图3 苯唑西林时间序列分解结果(趋势项、季节项、残差项)

3 讨论

耐药性动态特征中,抗生素耐药性呈现明显的季节性波动,可能与临床用药周期及耐药基因传播有关。例如,OXA的高耐药性在冬季显著上升(见图3),根据全国传染病监测网数据,2017-2021年冬季呼吸道感染病例水平为夏季的2.3倍,其中OXA耐药菌株感染占比达38.7%,表明OXA冬季耐药性上升与呼吸道感染密切相关。

药物相关性结果中:①有些药物相互之间有高度相关性^[10-11];如OXA与CIP之间有高度相关性,提示两种药物可能存在交叉耐药机制,虽然OXA与CIP存在一定相关性,但在临床治疗MRSA等耐药菌感染时,二者联合使用可扩大抗菌谱,提高治疗效果^[12-13]。因此,建议在充分评估患者病情及耐药风险的情况下,合理联用OXA与CIP。②独立药物,如SXT其独特耐药模式或特定作用机制(如磺胺类)与其他药物无任何相关性,临床治疗中考虑作为替代治疗方案^[14-15]。

多元聚类分析结果显示,本研究的聚类结果中OXA、CIP等7种药物聚为一类,这可能与已知的耐药基因如mecA介导β-内酰胺类耐药机制以及质粒共转移等分子机制相关。例如,在MRSA菌株中,mecA基因的存在可同时导致对OXA和CIP的耐药性,且携带该基因的质粒可通过接合转移传递耐药性,从而影响抗生素耐药性的相关性和聚类结果。

本研究存在一定的局限性,数据仅来源于BRICS数据库的2017-2021年数据,可能无法完全反映更长时间跨度或其他地区的耐药性情况。此外,在分析方法上,ARIMA模型和HWES模型虽能进行预测,但对于耐药性这种受多种复杂因素影响指标,预测精度仍有提升空间。

4 结论

本研究揭示了抗生素耐药性的时序规律及药物间相关性,发现OXA、CIP等7种抗生素耐药性高度关联,而SXT独立成类。结果提示临床需谨慎联用高度相关药物,并为耐药性监测提供了动态分析工具。该研究结合时间序列与聚类分析,为耐药性研究提供了多维度分析框架。ARIMA模型在耐药性预测中表现更优。未来可引入LSTM等机器学习模型进一步优化预测框架。

[参考文献]

- [1]吕骥.基于网络模型的抗菌药物组合预测算法研究[D].吉林大学,2024.
- [2]Liu Y, Tong Z, Shi J, et al. Drug repurposing for next-generation combination therapies against multidrug-resistant bacteria. *Theranostics*. 2021;11(10):4910-4928. Published 2021 Mar 4.
- [3]谢修娟,顾兵.基于深度学习的抗菌药物耐药性分析研究[J].湖南大学学报(自然科学版),2021,48(10):113-120.
- [4]You C, Li G, Zhang Y, et al. CT Super-Resolution GAN Constrained by the Identical, Residual, and Cycle Learning Ensemble (GAN-CIRCLE). *IEEE Trans Med Imaging*. 2020;39(1):188-203.
- [5]梁治钢,王一敏,等.深度学习在电子病历抗菌药物使用方法分类中的应用[J].计算机系统应用,2019,28(8):71-77.
- [6]严虹,刘国焯,李砚,等.深度学习在检验医学中的研究与应用[J].中华检验医学杂志,2019, 42 (12): 1063-1066.
- [7]Shi J, Yan Y, Links MG, et al. Antimicrobial resistance genetic factor identification from whole-genome sequence data using deep feature selection. *BMC Bioinformatics*. 2019;20(Suppl 15):535. Published 2019 Dec 24.
- [8]Shahin AI, Guo Y, Amin KM, Sharawi AA. White blood cells identification system based on convolutional deep neural learning networks. *Comput Methods Programs Biomed*. 2019;168:69-80.
- [9]Javadi S, Mirroshandel SA. A novel deep learning method for automatic assessment of human sperm images. *Comput Biol Med*. 2019;109:182-194.
- [10]王春影.抗菌药物应用与细菌耐药性的相关性分析.

黑龙江省,齐齐哈尔医学院附属第三医院,2021-08-03.

[11]陈红松,陈京九,等.基于 ResNet 和双向 LSTM 融合的物联网入侵检测分类模型构建与优化研究 [J]. 湖南大学学报 (自然科学版), 2020, 47 (8): 1-8.

[12]张健,徐海华,等.抗生素类药物临床应用现状及作用机制分析 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023,29 (6): 999-1001-1011.

[13]袁光英,王孟龙,俞晓兰,等. 细菌耐药机理及应对策略[J]. 国外医药抗生素分册, 2025, 46(2): 107

[14]GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050.

Lancet. 2024;404(10459):1199-1226.

[15]European Centre for Disease Prevention and Control. Annual report on antimicrobial resistance in Europe 2021[R]. Stockholm: ECDC, 2021.

作者简介：

赵娟 (1985-), 女, 汉族, 甘肃宁县人, 本科学历, 庆阳市中医医院, 长期从事医学检验和细菌耐药研究。

基金项目：

项目名称：基于数据驱动血流感染金黄色葡萄球菌耐药性预测研究分析, 项目名称：庆阳市联合科研基金专项一般项目；编号 QY-STK-2024A-124。