

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2016.05.003

· 论 著 ·

倾向指数配比分析(PSM):MRSA 与 MSSA 医院获得性肺炎预后比较

陈文森*,李松琴*,李慧芬,张苏明,刘波,张翔,许平,张卫红

(南京医科大学第一附属医院,江苏南京 210029)

[摘要] **目的** 研究耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)是否增加医院获得性肺炎(HAP)患者的负担。**方法** 选择2013年1月1日—2014年11月31日某院金黄色葡萄球菌肺炎感染者,病例组为MRSA HAP患者,对照组为甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)HAP患者,采用倾向指数配比分析(PSM),比较MRSA与MSSA HAP预后(住院时间、感染至出院时长、病死率、总治疗成本)。**结果** PSM匹配前病例组APACHE II评分高于对照组,住院时间[40(20,94)d]、感染至出院时长[19(10,46)d]均长于对照组[分别为28(21,53)、17(8,29)d](均 $P<0.05$)。匹配后病例组和对照组APACHE II评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),资料均衡可比;两组患者住院时间[28(21,52)d vs 28(21,53)d]、感染至出院时长[15(9,25)d vs 17(8,29)d]、病死率[10.87% vs 15.22%]、治疗总费用[121 013.5(80 747.21, 176 200)元 vs 119 911.2(66 994.08, 241 184.7)元]比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** APACHE II评分是影响预后的重要因素;均衡此因素后,MRSA和MSSA HAP患者预后无差异,MRSA HAP未增加疾病负担。

[关键词] 倾向指数配比分析;医院获得性肺炎;金黄色葡萄球菌;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌;疾病负担

[中图分类号] R181.3⁺2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2016)05-0299-05

Comparison in prognosis of hospital-acquired pneumonia due to methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*: analysis of propensity score matching

CHEN Wen-sen, LI Song-qin, LI Hui-fen, ZHANG Su-ming, LIU Bo, ZHANG Xiang, XU Ping, ZHANG Wei-hong (The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective** To study whether methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) will increase the burden of patients with hospital-acquired pneumonia (HAP). **Methods** Patients with *Staphylococcus aureus* HAP in a hospital between January 1, 2013 and November 31, 2014 were selected, patients with MRSA HAP were as case group, patients with methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) HAP were as control group, propensity score matching (PSM) analysis were conducted to compare the prognosis of MRSA HAP and MSSA HAP (length of hospital stay, duration from infection to discharge, mortality, total therapeutic cost). **Results** APACHE II score in case group was higher than control group before PSM was conducted, length of hospital stay and duration from infection to discharge were both longer than control group (40[20,94]d vs 28[21,53]d; 19[10,46]d vs 17[8,29]d, respectively, both $P<0.05$). APACHE II score in case group and control group after conducting PSM was not significantly different ($P>0.05$), data were balanced and comparable; there were no significant difference in length of hospital stay between two groups (28[21,52]d vs 28[21,53]d), duration from in-

[收稿日期] 2015-11-10

[基金项目] 江苏省卫生厅预防医学课题(Y2012046);江苏高校优势学科建设工程资助项目(JX10231801)

[作者简介] 陈文森(1981-),江苏省镇江市人,主治医师,主要从事医院感染流行病学研究。

李松琴(1964-),江苏省南京市人,主任护师,主要从事医院感染防控研究。*:共同第一作者

[通信作者] 张卫红 E-mail: Kittyzhang65@vip.sina.com

fection to discharge (15[9,25]d vs17[8,29] d), mortality(10.87% vs 15.22%), and total therapeutic cost (121 013.5[80 747.21, 176 200] yuan vs 119 911.2[66 994.08,241 184.7]yuan)(all $P>0.05$). **Conclusion** APACHE II score is an important factor affecting prognosis; after balancing this factor, there is no difference in the prognosis of patients with MRSA and MSSA HAP, MRSA HAP can not increase the burden of disease.

[**Key words**] propensity score matching; hospital-acquired pneumonia; *Staphylococcus aureus*; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; disease burden

[Chin J Infect Control,2016,15(5):299-303]

金黄色葡萄球菌是导致医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia,HAP)的重要病原体,包括医疗保健相关肺炎(healthcare-associated pneumonia,HCAP)和呼吸机相关肺炎(ventilator-associated pneumonia,VAP),且在老年患者中居多^[1]。当前,对比甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*,MSSA)和甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*,MRSA)是否可以影响 HAP 的结局颇有争论^[2]。研究^[3]表明,MRSA HAP 患者预后较 MSSA 肺炎患者差;亦有研究^[4]不支持这种结论。究其原因,可能是因为混杂因素影响研究结果。为进一步阐明此问题,采用倾向指数配比分析(propensity score matching,PSM)对 MRSA 与 MSSA HAP 预后进行研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象 调取某院电子信息系统 2013 年 1 月 1 日—2014 年 11 月 31 日所有出院患者,筛选出所有金黄色葡萄球菌肺炎感染者,剔除社区感染者,采用病例对照研究,病例组为 MRSA HAP 患者,对照组为 MSSA HAP 患者。

1.2 定义 参考美国胸科协会(ATS)HAP 定义^[5]开展监测。急性生理与慢性健康评分(APACHE II)均为感染当日的评分,死亡为因 HAP 的死亡,其他原因的死亡或者失访定义为截尾。

1.3 入选标准 成年患者:年龄 ≥ 18 岁;HAP 的患者,包括 VAP 和 HCAP 患者。

1.4 排除标准 非成年患者;社区获得性肺炎患者;先为 MSSA 但后期变为 MRSA 的患者。

1.5 结局指标 包括住院时长、感染至出院的持续时间、病死率(其中非 HAP 死亡设为截尾数据)、两组患者的医疗总成本。

1.6 菌株鉴定 按临床检验操作规程常规方法对菌株进行培养,采用法国生物梅里埃 VITEK 2 Compact 鉴定细菌到种。参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)推荐的 Kirby-Bauer 法(K-B 纸片琼脂扩散法)进行药物敏感试验。药敏纸片由英国 OXOID 公司提供。

1.7 信息采集和质量控制 患者年龄、性别、APACHE II 评分、并发症(慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、恶性肿瘤、高血压等)、临床特点(感染前手术、呼吸机使用、中心静脉导管使用、血液透析等)、感染前抗菌药物使用情况等。本研究进行双人质控,包括信息提取、感染诊断及后期数据分析。

1.8 统计方法 倾向指数匹配法采用最近距离匹配法对相同或相近的组间进行匹配,并将设卡钳值为 0.2^[6]。计量资料先用 Q-Q 法进行正态分析,若符合正态分布则选用 Student's t 检验,否则选择 Mann-Whitney U 检验,且采用四分位间距进行表示;分类变量采用两独立样本 χ^2 检验。采用 Kaplan Meier 法绘制生存曲线,用 log-rank 法比较两组患者住院时长和感染后的住院时长。PSM 采用 STATA pscore 模块完成,检验水准 $\alpha=0.05$ 。所有资料分析均用 STATA 11.0 (Texas, USA) 软件完成。

2 结果

2.1 一般情况比较 PSM 匹配前,病例和对照的样本量分别为 75、78 例。研究发现两组年龄、性别、并发症、临床特点、感染前抗菌药物使用情况比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。病例组患者 APACHE II 评分高于对照组($P<0.001$)。匹配后病例和对照组均为 46 例,APACHE II 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组间混杂因子达到平衡。见表 1、图 1。

表 1 PSM 匹配前后病例组和对照组人口学和临床资料分析

Table 1 Demographic and clinical data of case group and control group before and after PSM was conducted

变量	匹配前			匹配后		
	病例组 (n = 75)	对照组 (n = 78)	P	病例组 (n = 46)	对照组 (n = 46)	P
人口学特点						
年龄 [median (IQR)]	65 (50, 79)	68 (56, 76)	0.757	64 (49, 77)	66 (56, 73)	0.574
APACHEII [median (IQR)]	13 (9, 15)	9 (7, 11)	<0.001	10 (8, 13)	10 (8, 13)	1.000
性别 (男, %)	51 (68.00)	59 (75.64)	0.293	30 (65.22)	35 (76.09)	0.251
并发症 (例, %)						
高血压	31 (41.33)	37 (47.44)	0.448	17 (36.96)	22 (47.83)	0.291
心脏疾病	12 (16.00)	20 (25.64)	0.146	7 (15.22)	9 (19.57)	0.582
恶性肿瘤 (实体瘤)	18 (24.00)	26 (33.33)	0.204	7 (15.22)	16 (34.78)	0.029
血液系统恶性肿瘤	1 (1.33)	1 (1.28)	1.000	1 (2.17)	1 (2.17)	1.000
糖尿病	11 (14.67)	13 (16.67)	0.734	6 (13.04)	8 (17.39)	0.561
慢性肝病	2 (2.67)	2 (2.56)	1.000	1 (2.17)	1 (2.17)	1.000
慢性肾病	3 (4.00)	5 (6.41)	0.721	2 (4.35)	4 (8.70)	0.394
临床特点 (例, %)						
血液透析	3 (4.00)	1 (1.28)	0.367	2 (4.35)	0 (0.00)	0.093
感染前手术	35 (46.67)	38 (48.72)	0.800	20 (43.48)	26 (56.52)	0.210
静脉置管	38 (50.67)	40 (51.28)	0.939	19 (41.30)	21 (45.65)	0.674
机械通气	28 (37.33)	26 (33.33)	0.605	15 (32.61)	19 (41.30)	0.387
器官移植	1 (1.33)	1 (1.28)	1.000	1 (2.17)	0 (0.00)	0.237
感染前抗菌药物使用 (例, %)						
青霉素类	17 (22.67)	21 (26.92)	0.545	7 (15.22)	13 (28.26)	0.127
β-酶抑制剂类	6 (8.00)	5 (6.41)	0.764	4 (8.70)	3 (6.52)	0.694
头孢菌素类	65 (86.67)	59 (75.64)	0.086	39 (84.78)	37 (80.43)	0.582
碳青霉烯类	22 (29.33)	18 (23.08)	0.380	10 (21.74)	12 (26.09)	0.625
氨基糖苷类	4 (5.33)	2 (2.56)	0.443	3 (6.52)	1 (2.17)	0.296
糖肽类	15 (20.00)	15 (19.23)	0.905	6 (13.04)	7 (15.22)	0.765
四环素类	2 (2.67)	2 (2.56)	1.000	-	-	-
大环内酯类	3 (4.00)	0 (0.00)	0.245	1 (2.17)	0 (0.00)	0.237
磺胺类	1 (1.33)	1 (1.28)	1.000	1 (2.17)	1 (2.17)	1.000
氟喹诺酮类	24 (32.00)	26 (33.33)	0.860	15 (32.61)	15 (32.61)	1.000

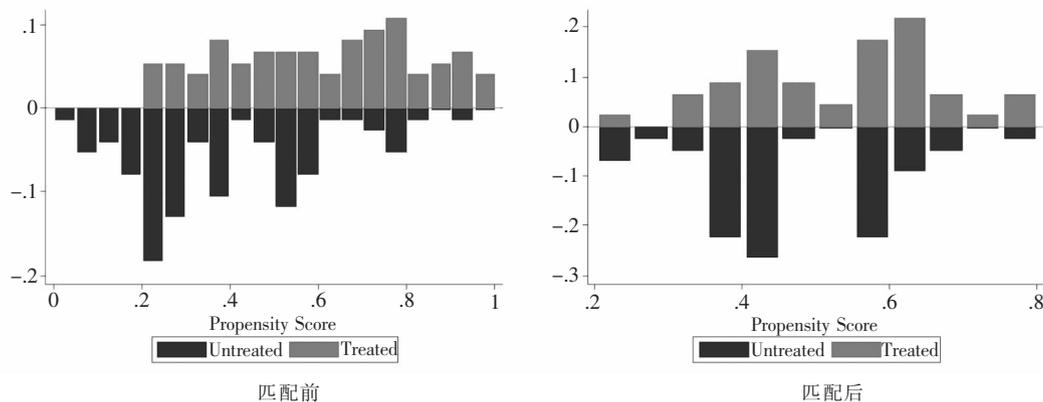


图 1 匹配前后病例组和对照组平衡性

Figure 1 Balance between case group and control group before and after PSM was conducted

2.2 病死率 PSM 匹配前病例组和对照组死亡患者数分别为 13 (17.33%)、7 (8.97%) 例, PSM 控制混杂因子后, 两组患者死亡人数分别为 5 (10.87%)、7 (15.22%) 例, 匹配前后两组患者病死率比较, 差异均无

统计学意义 (均 $P > 0.05$)。见表 2。

2.3 住院时间和感染至出院时长 PSM 匹配前病例组患者的住院时间、感染至出院时长均长于对照组 (均 $P < 0.05$); PSM 匹配后, 各组间比较, 差异均

无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见图 2。

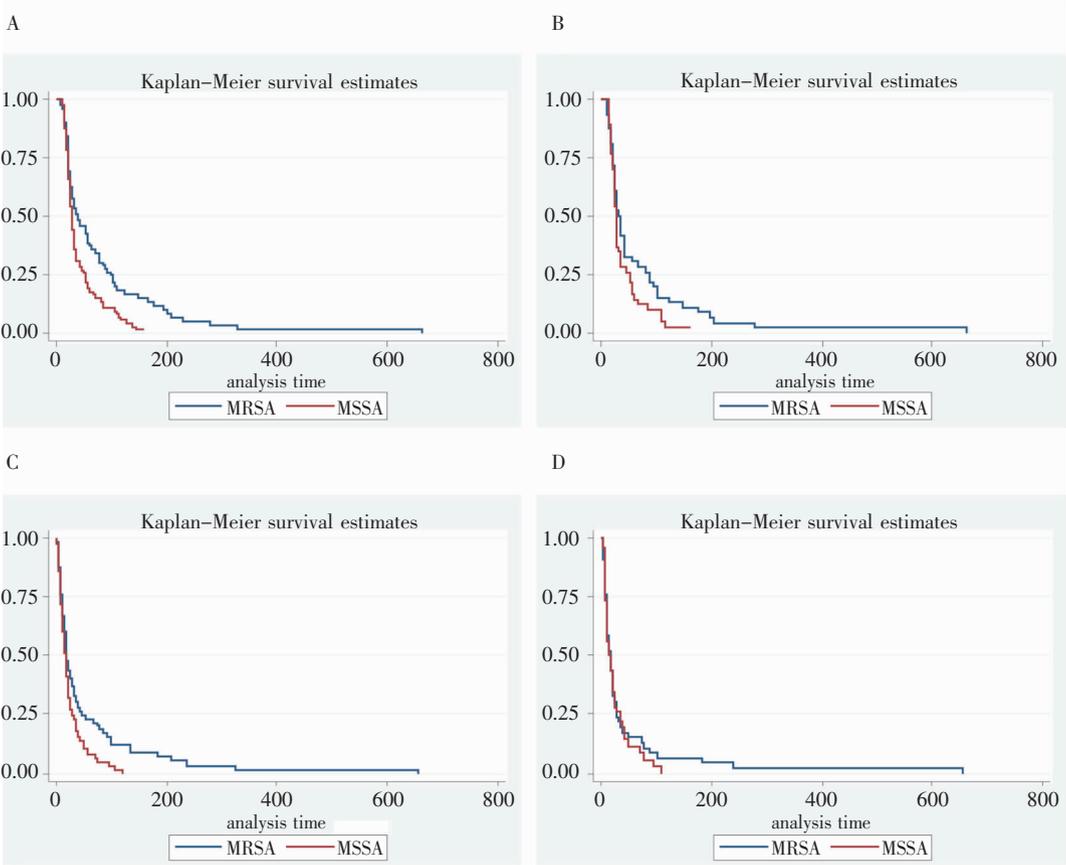
2.4 总治疗成本 治疗总费用 [M (IQR)]: PSM 匹配前病例组患者为:146 886(86 828.75, 211 641)元,对照组为 122 163 (6 994.08, 241 093.3)元;PSM

匹配后病例组患者为 121 013.5 (80 747.21, 176 200)元,对照组为 119 911.2 (66 994.08, 241 184.7)元,匹配前后两组间治疗总费用比较,差异均无统计学意义(P 值分别为 0.395、0.935)。见表 2、图 2。

表 2 PSM 匹配前后 MRSA 和 MSSA HAP 患者预后分析

Table 2 Prognosis of patients with MRSA HAP and MSSA HAP before and after PSM was conducted

预后指标	匹配前			匹配后		
	病例组 (n = 75)	对照组 (n = 78)	P	MRSA (n = 46)	MSSA (n = 46)	P
病死率(例,%)	13(17.33)	7(8.97)	0.131	5(10.87)	7(15.22)	0.385
住院时间 [M(IQR),d]	40(20,94)	28(21,53)	0.003	28(21,52)	28(21,53)	0.899
感染至出院时长[M(IQR),d]	19(10,46)	17(8,29)	0.011	15(9,25)	17(8,29)	0.676
治疗总费用 (M(IQR),元)	146 886 (86 828.75,211 641)	122 163 (6 994.08,241 093.3)	0.395	121 013.5 (80 747.21, 176 200)	119 911.2 (66 994.08,241 184.7)	0.935



A、B 分别为匹配前后患者的住院时间,C、D 分别为匹配前后患者感染至出院时长

图 2 PSM 匹配前后病例组和对照组患者住院时间和感染至出院时长比较

Figure 2 Comparison in length of hospital stay and duration from infection to discharge between case group and control group before and after PSM was conducted

3 讨论

金黄色葡萄球菌引起的 HAP 一直是呼吸重症

医学及医院感染控制研究的热点。根据药敏情况,可以将金黄色葡萄球菌 HAP 分为 MRSA HAP 和 MSSA HAP。因耐药是否导致 VAP 或者是社区获得性肺炎患者更差的预后,尚存有争议。本研究首

次探讨了 MRSA HAP 是否较 MSSA HAP 有更差的预后, 预后的指标采用了病死率、住院时间、生存时长和治疗总费用四个维度综合判断, 并运用 PSM 方法, 该方法适用于初始未匹配的观察性研究, 以控制协变量, 降低混杂偏倚。

在获取临床资料或者随访信息时, 由于病例组和对照组间的多个协变量并不一定均衡可比, 而不均衡的协变量可能对患者的预后指标有较大影响。为减少协变量分布不平衡对生存分析结果的影响, 本研究采用了 PSM。PSM 的思想是将所有的协变量统一看成一个变量, 用多因素 logistic 回归的方式进行计算 pscore 分值, 并设置几个 block (默认 5 个 block, 可以根据情况调整)。经过 PSM 匹配后, 处理组和非处理组达到协变量均衡可比, 即相当于“事后随机化”过程^[7]。

本研究分析显示, PSM 匹配前后病例组和对照组感染前抗菌药物使用情况比较, 差异均无统计学意义; PSM 匹配前两组间 APACHE II 评分比较, 差异有统计学意义, 病例组患者病情危重程度高于对照组, 此协变量 (APACHE II 评分) 极有可能影响患者的预后。未匹配前病例组患者的住院时间、感染至出院时长均长于对照组患者。PSM 匹配后, 病例组和对照组 APACHE II 评分比较, 差异无统计学意义; 病死率、住院时间、感染至出院时长、总治疗成本比较, 差异也均无统计学意义。结合混杂变量分析, 说明患者本身的危重程度 (本研究为 APACHE II 评分) 才是影响患者预后更主要的因素, 我们的研究结论可以为多重耐药菌 HAP 患者危险因素研究提供更好的补充思路^[8-9]。

PSM 尽管有其特有优势, 但亦存在不足之处, 如在重组样本中, 根据匹配的 block 和卡钳设置值会剔除部分有偏样本, 诱导了二类错误的产生, 降低关联分析的把握度。本组结果显示 MRSA 和 MSSA HAP 患者预后指标无差异, 但尚需要进一步设计良好、大样本、多中心流行病学研究进行

验证。

[参 考 文 献]

- [1] Rubinstein E, Kollef MH, Nathwani D. Pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46 (Suppl 5): S378 - S385.
- [2] Zahar JR, Clech C, Tafflet M, et al. Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia? [J] Clin Infect Dis, 2005, 41 (9): 1224 - 1231.
- [3] Rello J, Torres A, Ricart M, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*: comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 150(6 Pt 1): 1545 - 1549.
- [4] Combes A, Luyt CE, Fagon JY, et al. Impact of methicillin resistance on outcome of *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170 (7): 786 - 792.
- [5] American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(4): 388 - 416.
- [6] Kang S, Han I, Kim S, et al. Outcomes after flap reconstruction for extremity soft tissue sarcoma: a case-control study using propensity score analysis [J]. Eur J Surg Oncol, 2014, 40(9): 1101 - 1108.
- [7] Chen YY, Gordon NH, Connors AF, et al. Two distinct Do-Not-Resuscitate protocols leaving less to the imagination: an observational study using propensity score matching [J]. BMC Med, 2014, 12: 146.
- [8] 张越伦, 韩立中, 杨智荣, 等. 多中心多重耐药菌医院感染肺炎危险因素研究 [J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(9): 513 - 517, 523.
- [9] 韩静静, 徐亚青, 何宇红, 等. 重症医学科多重耐药菌致 HAP 的危险因素及治疗情况分析 [J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14 (6): 374 - 378.

(本文编辑: 左双燕)