

## 配对二项资料两组率差置信区间估计方法与评价

陆梦洁, 钟伟华, 刘玉秀, 成琪, 刘甜甜, 周敏林

南方医科大学南京临床医学院(南京军区南京总医院), 南京 210002, 江苏

**摘要** 目的: 探讨配对二项资料两组率差置信区间的估计方法, 并从中进行优选推荐。方法: 按照方差估计反推 (method of variance of estimates recovery, MOVER) 原理, 将两配对组率的关联  $\Phi$  系数与单组率的置信区间进行组合, 构建两组率差的置信区间估计方法。其中, 单组率置信区间估计分别采用 Wilson 计分法、Agresti-Coull 法 (AC 法)、Jeffreys 法和 Clopper-Pearson 精确法 (CP 法)。借助 Monte Carlo 模拟实验比较不同方法的统计学性能, 在不同参数设定下进行 I 类错误率和把握度的模拟实验: (1) 设定两组率关联  $\Phi$  系数为 0、0.2、0.4、0.6, 样本量为 20、60、100, 分别模拟不同率水平下各方法的 I 类错误率, 判定其模拟 I 类错误率是否接近事先定义的检验水平。(2) 设定关联  $\Phi$  系数为 0.3, 两组率差为 10%, 分别模拟不同率水平下各方法不同样本含量下的把握度 (power) 变化趋势。结果: 在基于单组置信区间组合估计的几种 MOVER 方法中, MOVER Wilson 计分法、MOVER Jeffreys 法的 I 类错误率更接近事先设定的水平, 尤其是在靠近 0 和 100% 两端时, MOVER Jeffreys 法的 I 类错误率更优; 除 MOVER CP 法, 其他 3 种方法的把握度接近。结论: 对于配对二项资料两组率差的置信区间估计, 一般情况下 (两组率在 20% ~ 80% 范围内), 可选择 MOVER Wilson 计分法或 MOVER

Jeffreys 法; 当两组率靠近两端时, 推荐使用 MOVER Jeffreys 法。

**关键词** 配对二项数据; 置信区间; 率; Monte Carlo 模拟; MOVER 法

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1009-2501(2016)08-0909-06

在临床试验中经常遇到配对二项资料, 可以整理成配对四格表的形式 (表 1)。假定, 1 代表阳性结果, 0 代表阴性结果, 样本例数为  $n$ ,  $x_{11}$ 、 $x_{10}$ 、 $x_{01}$ 、 $x_{00}$  分别代表结果为 (1, 1)、(1, 0)、(0, 1)、(0, 0) 四个格子的受试者例数,  $p_{11}$ 、 $p_{10}$ 、 $p_{01}$ 、 $p_{00}$  分别代表它们对应的率。

表 1 配对二项资料整理成四格表的形式

组别 1	组别 2		合计
	阳性 (1)	阴性 (0)	
阳性 (1)	$x_{11} (p_{11})$	$x_{10} (p_{10})$	$n_{1+} (p_{1+})$
阴性 (0)	$x_{01} (p_{01})$	$x_{00} (p_{00})$	$n_{0+} (p_{0+})$
合计	$n_{+1} (p_{+1})$	$n_{+0} (p_{+0})$	$n (1)$

\*  $p_{1+}$ 、 $p_{+1}$  分别代表试验方法和阳性对照方法的阳性率, 显然有  $p_{1+} = p_{11} + p_{10}$   $p_{0+} = p_{01} + p_{00}$   $p_{+1} = p_{11} + p_{01}$   $p_{+0} = p_{10} + p_{00}$ 。

有关该资料类型的统计推断, 视不同的研究目的有不同的选择, 一般可以根据两组率的差值或者比值采用假设检验和置信区间方法对试验组和对照组进行优效性 (superiority) 或非劣效/等效性 (non-inferiority / equivalence) 推断<sup>[1-2]</sup>。鉴于置信区间方法可以更直观、准确地进行判定, 因此优效性/非劣效/等效性推断时用参数差值 (或比值) 的置信区间作为决策准则的做法受到推崇。例如: ICH 指导原则推荐使用置信区间估计方

2016-02-19 收稿 2016-06-12 修回

国家自然科学基金资助项目 (81473066)

陆梦洁, 女, 硕士, 研究方向: 临床试验生物统计方法学。

E-mail: 898545969@qq.com

刘玉秀, 通信作者, 男, 主任医师、教授, 硕士生导师, 研究方向: 临床试验生物统计方法学研究及应用。

E-mail: liu\_yuxiu@163.com

法<sup>[3]</sup>;美国FDA的非劣效试验指南更是以置信区间作为主要的决策依据<sup>[4]</sup>。近年,有关配对二项资料分析方法的研究颇为活跃,出现多种假设检验方法和置信区间估计方法<sup>[5]</sup>。在Tang等针对配对二项资料的模拟研究中,对两组率差的置信区间估计,推荐基于Wilson计分法的方差估计反推(method of variance of estimates recovery, MOVER)法(简称MOVER Wilson计分法)<sup>[5-6]</sup>。Fagerland等也给出相同的推荐<sup>[7]</sup>。本文尝试选择几种基于单组率置信区间的MOVER法,以两组率差值置信区间作为假设检验的依据,通过Monte-Carlo模拟考察其统计性能,期望为配对二项资料两组率差置信区间估计提供更为合理、可靠的统计学方法选择。

## 1 两配对组率差的置信区间估计方法

为了构建两配对组率差置信区间估计方法,根据MOVER法的原理<sup>[6]</sup>,首先需知道单组率的置信区间,即需要获得组别1阳性率 $p_{1+}$ 和组别2阳性率 $p_{2+}$ 的置信区间。假定这两组结果都服从二项分布,分别是 $n_{1+} \sim B(n, \theta_{1+})$ 和 $n_{2+} \sim B(n, \theta_{2+})$ 。这里的样本含量 $n$ 和阳性率 $\theta$ 为二项分布的两个参数。单组率置信区间估计的方法众多,我们选取认为统计性能比较好的Wilson计分法、Agresti-Coull法(AC法)、Jeffreys法和Clopper-Pearson精确法(CP法)4种方法作为MOVER法置信区间估计的基础。

**1.1 单组率置信区间估计方法** 对于某单组样本,假定 $x$ 服从二项分布 $(n, \theta)$ ,样本率为 $p = (100x/n)\%$ 。以下给出4种单组总体率双侧 $100(1-\alpha)\%$ 置信区间估计的方法细节。

**1.1.1 Wilson 计分法** 总体率 $\theta$ 的双侧 $100(1-\alpha)\%$ 置信区间计算公式为

$$\frac{2np + Z_{1-\alpha/2}^2 \pm Z_{1-\alpha/2} \sqrt{Z_{1-\alpha/2}^2 + 4np(1-p)}}{2(n + Z_{1-\alpha/2}^2)} \quad (1)$$

**1.1.2 Agresti-Coull 法** 该方法简称AC法,总体率 $\theta$ 的双侧 $100(1-\alpha)\%$ 置信区间计算公式为

$$\frac{x + \frac{Z_{1-\alpha/2}^2}{2}}{n + Z_{1-\alpha/2}^2} \pm Z_{1-\alpha/2} \sqrt{\left[ \frac{x + \frac{Z_{1-\alpha/2}^2}{2}}{n + Z_{1-\alpha/2}^2} \right] \left[ 1 - \frac{x + \frac{Z_{1-\alpha/2}^2}{2}}{n + Z_{1-\alpha/2}^2} \right] \left[ \frac{1}{n + Z_{1-\alpha/2}^2} \right]} \quad (2)$$

**1.1.3 Jeffreys 法** 总体率 $\theta$ 的双侧 $100(1-\alpha)\%$ 置信区间的计算公式为

$$\left[ \frac{2x+1}{2x+1 + [2(n-x)+1]F_{\alpha/2, [2(n-x)+1, 2x+1]}}, \frac{2x+1}{2x+1 + [2(n-x)+1]F_{1-\alpha/2, [2(n-x)+1, 2x+1]}} \right] \quad (3)$$

根据二项分布与Beta分布之间的联系,在SAS软件中计算单组率的置信区间时只要给定 $x$ 和 $n$ 即可用其中的Betainv函数极其简单地分别计算出95%置信区间的下限和上限

$$[\text{Betainv}(\alpha/2, x+0.5, n-x+0.5), \text{Betainv}(1-\alpha/2, x+0.5, n-x+0.5)] \quad (4)$$

其中,  $\text{Betainv}(p, a, b)$ 为Beta分布函数的反函数。约定分子为0时下限为0,分子与分母相同时上限为1。

**1.1.4 Clopper-Pearson 精确法** 该方法简称CP法,基于二项分布的原理直接计算总体率的置信区间,没有采用任何的近似分布,因而被称为精确法。该方法虽然精确,但是计算比较繁琐,往往需借助计算机编程实现,样本量大时计算较为耗时。Miettinen根据二项分布与F分布的关系导出总体率 $100(1-\alpha)\%$ 置信区间公式

$$\left[ \frac{x}{x + (n-x+1)F_{\alpha/2, 2(n-x+1), 2x}}, \frac{(x+1)F_{\alpha/2, 2(x+1), 2(n-x)}}{(x+1)F_{\alpha/2, 2(x+1), 2(n-x)} + n-x} \right] \quad (5)$$

上面的置信区间计算公式也可以转化为另一种在SAS软件中容易实现的精确法置信区间计算公式<sup>[8]</sup>

$$[1 - \text{Betainv}(1-\alpha/2, n-x+1, x), \text{Betainv}(1-\alpha/2, x+1, n-x)] \quad (6)$$

同样约定,分子为0时下限为0,分子与分母相同时上限为1。

**1.2 两配对组率差置信区间估计的 MOVER 方法** 借助MOVER原理构建两配对组率差的双侧 $100(1-\alpha)\%$ 置信区间。假定 $L$ 和 $U$ 分别代表两单组率置信区间的下限和上限, $\hat{\theta}_1$ 和 $\hat{\theta}_2$ 分别是 $\theta_1$ 和 $\theta_2$ 的估计值, $(L_1, U_1)$ 和 $(L_2, U_2)$ 分别是两单组率 $100(1-\alpha)\%$ 置信区间,则两组率差 $(\theta_1 - \theta_2)$ 置信区间的下限和上限为

$$L = \hat{\theta}_1 - \hat{\theta}_2 - \sqrt{(\hat{\theta}_1 - L_1)^2 + (U_2 - \hat{\theta}_2)^2 - 2\hat{C}orr(\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_2) (\hat{\theta}_1 - L_1) (U_2 - \hat{\theta}_2)}$$
 (7)

$$U = \hat{\theta}_1 - \hat{\theta}_2 + \sqrt{(U_1 - \hat{\theta}_1)^2 + (\hat{\theta}_2 - L_2)^2 - 2\hat{C}orr(\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_2) (U_1 - \hat{\theta}_1) (\hat{\theta}_2 - L_2)}$$
 (8)

其中  $\hat{C}orr(\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_2)$  代表两组的关联性系数  $\hat{\theta}_1 = x_{1+}/n$   $\hat{\theta}_2 = x_{+1}/n$ 。本研究关联系数采用  $\Phi$  系数

$$\Phi = \begin{cases} \frac{x_{11}x_{00} - x_{10}x_{01} - n/2}{\sqrt{(x_{11} + x_{10})(x_{01} + x_{00})(x_{11} + x_{01})(x_{10} + x_{00})}} & \text{当 } x_{11}x_{00} - x_{10}x_{01} > n/2 \\ 0 & \text{当 } 0 < x_{11}x_{00} - x_{10}x_{01} \leq n/2 \\ \frac{x_{11}x_{00} - x_{10}x_{01}}{\sqrt{(x_{11} + x_{10})(x_{01} + x_{00})(x_{11} + x_{01})(x_{10} + x_{00})}} & \text{当 } x_{11}x_{00} - x_{10}x_{01} < 0 \end{cases}$$
 (9)

另外,当四格表中行、列合计的4个累计数任一个为0,则分母必然为0,约定 $\Phi$ 取0。

2 模拟实验和案例分析

为了考察不同方法的统计性能,借助 SAS 9.2统计分析系统,采用 Monte Carlo 模拟方法进行不同参数设定下,基于上述的置信区间进行 I 类错误率和把握度的模拟实验。

2.1 I 类错误率的模拟实验 取两组率相同为无效假设,在不同率水平下(自 5% 开始,每次增加 1%,直至 95%)进行 I 类错误率模拟,两组关联  $\Phi$  系数取 0、0.2、0.4、0.6 四种不同水平,分别选取样本量为 20、60、100。模拟时首先根据给定的两组率水平和关联  $\Phi$  系数,计算获得四个格子中事件的发生率  $p_{11} = p_1 * p_2 + \text{rou} * \text{sqrt}(p_1 * (1 - p_1) * p_2 * (1 - p_2))$ ;  $p_{10} = p_1 - p_{11}$ ;  $p_{01} = p_2 - p_{11}$ ;  $p_{00} = 1 - p_{11} - p_{10} - p_{01}$ 。然后借助 SAS 系统 PROC IML 过程中的 RANDMULTINOMIAL 函数随机产生总例数固定的 10 000 组配对四格表资

料。基于此资料计算两配对组率差的 95% 置信区间,若该置信区间不包括 0,则视为发生 I 类错误,计算总的 I 类错误发生率。对各种参数的不同组合进行模拟,获得 I 类错误率,良好的统计性能应表现为 I 类错误率更接近事先设定的名义水平。具体结果见图 1。

2.2 把握度模拟实验 在选定关联  $\Phi$  系数为 0.3,两组率差为 10% 的情况下,分别在不同的率水平下模拟不同样本含量下,获得 95% 双侧置信区间不包括 10% 的比例,即把握度(power),通过把握度的变化趋势,进一步考察不同方法的统计性能。具体结果见表 2。

2.3 案例分析 某临床研究机构在一美容产品的临床试验中,选择双侧面部鼻唇沟皱褶或凹陷明显且对称的受试者,通过随机对受试者鼻唇沟左侧或右侧分别进行试验药和对照药的皮下注射,根据疗效判断标准获得两种药物填充除皱纠正凹陷的有效率,评价试验产品与对照产品相比的非劣效性。该临床试验的疗效结果见表 3。

表 2 在两组率差为 10% ,关联  $\Phi$  系数为 0.3 情况下的 Power 分析

样本 含量	两组率分别为 10% 和 20%				两组率分别为 20% 和 30%			
	Wilson 法	AC 法	Jeffreys 法	CP 法	Wilson 法	AC 法	Jeffreys 法	CP 法
20	41.58	41.11	47.45	35.67	41.90	41.47	41.94	34.67
40	80.85	79.46	83.78	76.58	68.94	67.85	68.92	61.97
60	94.52	94.17	95.23	93.26	85.21	84.37	85.23	81.41
80	98.69	98.52	98.84	98.23	93.61	93.55	93.61	92.25
100	99.71	99.66	99.72	99.57	97.34	97.28	97.34	96.76
样本 含量	两组率分别为 30% 和 40%				两组率分别为 40% 和 50%			
	Wilson 法	AC 法	Jeffreys 法	CP 法	Wilson 法	AC 法	Jeffreys 法	CP 法
20	41.07	40.99	40.50	33.50	40.45	40.45	39.97	32.05
40	63.72	63.38	62.08	56.10	61.24	61.20	59.93	54.21
60	79.37	79.20	79.33	74.21	76.68	76.68	76.64	71.05
80	88.87	88.69	88.30	86.21	86.78	86.77	86.50	83.79
100	94.71	94.68	94.66	93.07	92.83	92.82	92.39	91.04

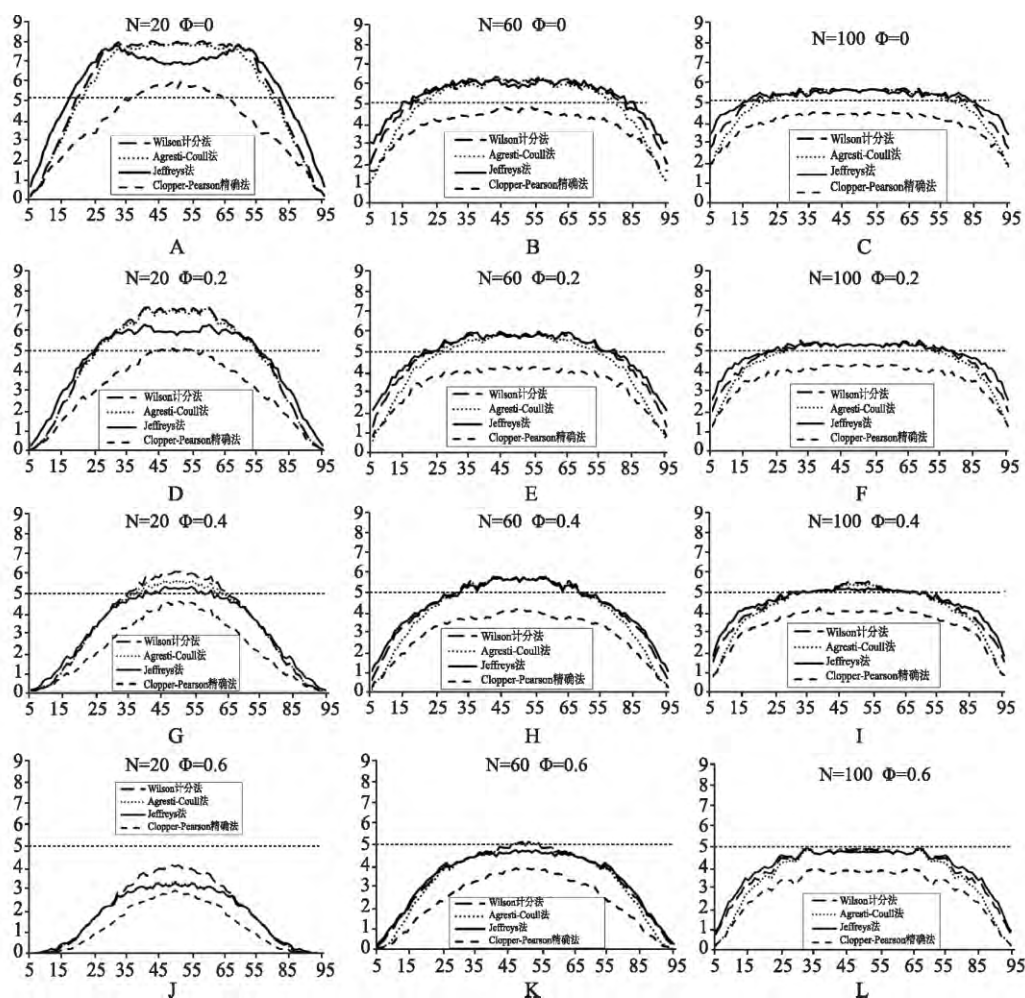


图1 关联系数为0.0.2.0.4.0.6时,不同样本含量、不同率水平下的I类错误率

横轴:不同总体率水平(%);纵轴:模拟的实际I类错误率(%).

表3 两种药物治疗119例鼻唇沟褶皱或凹陷受试者的有效率[n(%)]

试验药	对照药		合计
	有效	无效	
有效	106(89.08)	7(5.88)	113(94.96)
无效	4(3.36)	2(1.68)	6(5.04)
合计	110(92.44)	9(7.56)	119(100.00)

由表3结果可见试验药的有效率为94.96%,

表4 两种药物有效率差值的95%置信区间估计结果

单组率方法	试验药有效率(94.96%) 95% CI		对照药有效率(92.44%) 95% CI		两组率差(2.52%) 95% CI	
	下限	上限	下限	上限	下限	上限
Wilson 方法	89.4352	97.6690	86.2495	95.9703	-6.86	11.23
AC 方法	89.2089	97.8953	86.0771	96.1427	-7.06	11.37
Jeffreys 方法	89.9042	97.8684	86.6536	96.1920	-6.35	10.80
CP 方法	89.3485	98.1275	86.1283	96.4835	-6.87	11.30

对照药的有效率为92.44%,两样本的率差为2.52%。进行此类型数据的非劣效推断可采用假设检验的方法<sup>[1-2]</sup>。这里我们采用置信区间方法进行非劣效评判。用本文介绍的置信区间法,先各自计算两种药物有效率的95%置信组间,然后计算两药物疗效间的关联系数,最后即可获得两种药物有效率差值的95%置信区间。MOVER法结果,详见表4。

可见基于 Wilson 方法、AC 方法和 CP 方法所算得置信区间估计结果相近,而基于 Jeffreys 置信区间的方法所得的置信区间宽度更小些。根据这些结果,如果进行优效性推断,即按照两组率相等的无效假设,因试验药与对照药有效率差值的 95% 置信区间都包括 0,则均不能拒绝无效假设,故尚不能认为试验药疗效优于对照药。如果进行非劣效推断,在 10% 的非劣效界值设定下,因试验药与对照药有效率差值的 95% 置信区间下限均超过 -10%,故可以推断试验药的有效率非劣于对照药。

### 3 讨论

本研究采用 Monte-Carlo 模拟方法对配对二项资料两组率差置信区间的 4 种估计方法,进行了 I 类错误率和把握度的模拟实验,所设定的参数尽量涵盖了实际中可能发生的情形,能基本反映方法的统计学性能。I 类错误率的 Monte-Carlo 模拟结果表明:(1) MOVER CP 方法的 I 类错误水平始终低于其他 3 种方法,最为保守;(2) 在样本量不变时,随着关联  $\Phi$  系数的增大,4 种方法的 I 类错误水平均逐渐减小;(3) 在关联  $\Phi$  系数不变时,随着样本量的增大,4 种方法的 I 类错误水平逐渐减小;(4) 在一般情况下(两组率在 20% ~ 80% 范围内),MOVER Wilson 计分法、MOVER Jeffreys 法的 I 类错误率更接近事先设定的检验水平,尤其是在靠近 0 和 100% 两端时,MOVER Jeffreys 法的 I 类错误率更优。把握度的 Monte-Carlo 模拟结果表明,在两组率差为 10%,关联  $\Phi$  系数为 0.3 时:(1) 随着两组率水平的增大,四种方法的把握度均逐渐减小;(2) 随着两组率的增大,在相同条件下,各方法的把握度逐渐减小;(3) 在相同条件下,MOVER Wilson 法、MOVER AC 法和 MOVER Jeffreys 法非常接近,MOVER CP 法明显小于其他三种方法。因此,对于配对二项资料两组率差的置信区间估计,一般情况下(两组率在 20% ~ 80% 范围内),可选择 MOVER Wilson 计分法或 MOVER Jeffreys 法;当两组率靠近两端时,推荐使用 MOVER Jeffreys 法。

国际上应用领域对置信区间估计方法越来越重视。对单组率置信区间估计,一些应用领域的

指南或指导原则中有所推荐,例如美国华盛顿州卫生部《公共卫生评价置信区间应用指南》<sup>[9]</sup> 中推荐用 Wilson 计分法,美国 FDA 设备与放射卫生中心相关指南<sup>[10]</sup> 中也推荐用 Wilson 计分法,同时也指出可用 AC 法或者 CP 法,因 Wilson 计分法计算简单、区间宽度更窄等良好的统计性能,所以更倾向推荐使用此方法。本文只评价了基于 4 种单组率置信区间方法下的 MOVER 方法,实际上单组率置信区间还有其它多种方法,例如,Sterne 置信区间、Clow 置信区间、Clunies-Ross 置信区间、Blyth-Still 置信区间等。基于其它单组率置信区间估计的 MOVER 方法统计性能如何需要进一步研究和探索。

近年,关于配对二项资料的统计方法研究较为活跃、不断深入,以满足更加复杂的实际工作需要,有假设检验、也有区间估计,统计量涉及率差、率比和优势比(OR)。当然,在众多的方法中找到一种性能优异的通适方法几乎是不可能的。事实上,配对设计二项资料不同参数置信区间估计的不同方法均有其优势和局限性,建议根据资料的具体表现区分不同情况,给出不同的方法建议和推荐,这需要更加细化深入的研究支持。

### 参 考 文 献

- [1] 刘玉秀,徐晓莉,郑均. 配对二项数据等效性/非劣效性评价的样本含量估计和假设检验[J]. 中国临床药理学与治疗学杂志, 2008, 13(3): 299-302.
- [2] 刘玉秀,姚晨,陈峰,等. 临床试验配对二项数据基于率比的非劣效性/等效性评价[J]. 中国卫生统计, 2008, 25(3): 317-319.
- [3] International Conference on Harmonization: Statistical Principles for Clinical Trials (ICH E-9) [S]. Food and Drug Administration, DHHS, 1998.
- [4] U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry Non-Inferiority Clinical Trials [S]. 2010. Available at <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
- [5] Tang ML, Ling MH, Ling L, et al. Confidence intervals for a difference between proportions based on paired data[J]. Stat Med 2010, 29(1): 86-96.
- [6] Zou GY, Donner A. Construction of confidence limits

- about effect measures: a general approach [J]. Stat Med ,2008 ,27( 10) : 1693-1702.
- [7] Fagerland MW ,Lydersen S ,Laake P. Recommended tests and confidence intervals for paired binomial proportions [J]. Stat Med ,2014 ,33( 16) : 2850-2875.
- [8] Daly L. Simple SAS macros for the calculation of exact binomial and poisson confidence limits [J]. Comput Biol Med ,1992 ,22( 5) : 351-361.
- [9] Washington State Department of Health. Guidelines for Using Confidence Intervals for Public Health Assessment [EB/OL]. Available at [http://www.doh.wa.gov/data/guidelines/worddocs/CI\\_guidelines.pdf](http://www.doh.wa.gov/data/guidelines/worddocs/CI_guidelines.pdf)
- [10] Guidance for Industry and FDA Staff: Recommendations for Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988( CLIA) Waiver Applications for Manufacturers of In Vitro Diagnostic devices [EB/OL]. Available at <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070890.pdf>

## Methods of confidence intervals for difference in proportions of paired binary data

LU Mengjie , ZHONG Weihua , LIU Yuxiu , CHENG Qi , LIU Tiantian , ZHOU Minlin

*Department of Medical Statistics , Jinling Hospital , Southern Medical University , Nanjing 210002 , Jiangsu , China*

**ABSTRACT** **AIM:** To discuss several methods of confidence intervals for the difference in proportions of paired binary data and to recommend the best one. **METHODS:** Based on the Method of Variance of Estimates Recovery( MOVER method) , confidence interval methods of single rate that have good statistical properties , such as the Wilson method , the AC method , the Jeffreys method and the Clopper-Pearson method were selected to construct confidence intervals by considering the correlation coefficient of two rates. In order to investigate the statistical properties of different methods , the simulation experiments were conducted by the Monte Carlo method under different parameter settings: ( 1) correlation coefficient  $\Phi$  at four levels ( i. e. 0, 0.2 , 0.4 0.6) and sample size at three levels( i. e. 20 , 60 ,100) were set. The Monte Carlo method is performed to obtain the achieved I type error. ( 2)  $\Phi = 0.3$  and different rate = 10% were set. The simula-

tion is used to obtain the achieved power under different sample sizes. **RESULTS:** The MOVER Wilson method and the MOVER Jeffreys method proved to be most closed to the pre-determined significance level. Especially when close to 0 and 100% at both ends , the MOVER Jeffreys method proved to be the better one. In addition to the MOVER Clopper-Pearson method , the other three methods showed similar powers. **CONCLUSION:** we recommend the MOVER Wilson method and the MOVER Jeffreys method of confidence intervals for the difference in proportions of paired binary data when the rates are within the 20% – 80% range. Otherwise , we recommend the MOVER Jeffreys method instead.

**KEYWORDS** paired binary data; confidence interval; rate; Monte Carlo simulation; MOVER method

本文编辑: 李 娟