

【临床评价】

加拿大急性呼吸道疾病和流感量表中文版在儿童普通感冒中的最小临床重要差异值研究

郭圣璇^{1,2}, 胡思源^{1,2*}, 光军秀³, 蔡秋晗^{1,2}, 李井锋⁴, 裴立超⁵, 张琪⁶, 李瑞本^{1,2}

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300193

3. 运城市中医医院, 山西 运城 044000

4. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700

5. 迁安市中医院, 河北 迁安 064400

6. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150

摘要: 目的 建立儿童普通感冒的有效性评估工具加拿大急性呼吸道疾病和流感量表(CARIFS)的最小临床重要差异(MCID)。方法 采用前瞻性、观察性研究的方法,将纳入的普通感冒患儿,记录就诊前和治疗后1~3 d每日CARIFS量表和临床疗效总评量表(CGI-I)评分。基于锚定法分析,以CGI-I为校标,将受试者分为2组,报告为“极大改善”和“明显改善”的病例为“有效”,其余为“无效”。根据CARIFS评分的变化,绘制受试者工作特征曲线(ROC),获取“有效”的最佳截点,其所对应的CARIFS评分变化,即为MCID。然后通过Bootstrap法,进行500次随机抽样,得到稳健的MCID及其95%可信区间。结果 共87例患儿参与评估,获得191份可用评估记录,其中有效111份(58.12%),无效80份(41.88%)。CARIFS减分值和减分率与CGI-I的相关系数分别为-0.72和-0.78,提示两者具有显著性相关($P < 0.001$)。Bootstrap的分析结果显示,CARIFS减分值的MCID为7(7~7),ROC面积0.87,敏感性70.45%,特异性88.7%,减分率的MCID为46.67%(41.18%~50%),ROC面积0.92,敏感性77.78%,特异性90.69%;CARIFS症状维度减分值的MCID为2(2~2)分,ROC面积0.86,敏感性92.79%,特异性63.75%,减分率的MCID为44.44%(44.44%~45.45%),ROC面积0.89,敏感性77.9%,特异性87.69%。上述结果中,仅有减分率的敏感性和特异性均大于75%。结论 基于保守的考虑,CARIFS总表和症状维度在儿童普通感冒中的MCID值,采用减分率表示,分别为50%、45%。

关键词: 加拿大急性呼吸道疾病和流感量表;最小临床重要差异;儿童普通感冒;受试者工作特征曲线

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)05-1010-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.05.015

Minimal clinically important difference of Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scale Chinese version in children with common cold

GUO Shengxuan^{1,2}, HU Siyuan^{1,2*}, GUANG Junxiu³, CAI Qiuhuan^{1,2}, LI Jingfeng⁴, PEI Lichao⁵, ZHANG Qi⁶, LI Ruiben^{1,2}

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300193, China

3. Yuncheng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yuncheng 044000, China

4. Dongzhimen Hospital Beijing University of traditional Chinese medicine, Beijing 100700, China

5. Qian'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qian'an 064400, China

6. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China

Abstract: Objective To establish the minimum clinically important difference (MCID) of the Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scale (CARIFS) for evaluating the effectiveness of common cold in children. **Methods** This study adopts the method of

收稿日期: 2021-01-21

基金项目: “十三五”国家科技重大专项—重大新药创制项目(2020ZX09201-008)

第一作者: 郭圣璇(1992—),男,博士研究生,研究方向为中医儿科常见病试验设计与评价。E-mail:648709449@qq.com

*通信作者: 胡思源(1963—),男,教授,博士生导师,主要研究方向为中药临床评价方法。E-mail:husiuyan1963@sina.com

prospective observational study. Children with common cold were included and recorded their daily CARIFS and CGI-I scores before treatment and 3 consecutive days after treatment. Based on anchoring method analysis, the subjects were divided into two groups with CGI-I as calibration standard. The cases reported as "very much improvement" and "much improvement" were "effective", and the others were "ineffective". According to the changes of CARIFS score, the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to obtain the best cut-off point of "effective", and the corresponding CARIFS score change was MCID. Then, using Bootstrap method to take 500 random samples and obtain 95% interval estimation of MCID. **Results** A total of 87 children participated in the evaluation, and 191 available evaluation records were obtained, including 111 (58.12%) times in the effective group and 80 (41.88%) times in the ineffective group. The correlation coefficients between the relative and absolute changes of CARIFS and CGI-I were -0.78 and -0.72 , respectively, indicating that there was a significant correlation between CARIFS and CGI-I ($P < 0.001$). Bootstrap analysis showed that the MCID of CARIFS decreased value was 7 (7 — 7), ROC area was 0.87, sensitivity was 70.45%, specificity was 88.7%; the MCID of reduction rate was 46.67% (41.18% — 50%), ROC area was 0.92, sensitivity was 77.78%, specificity was 90.69%; The MCID of the symptom dimension was 2 (2 — 2) points, ROC area was 0.86, sensitivity was 92.79%, specificity was 63.75%, and the MCID of reduction rate was 44.44% (44.44% — 45.45%), ROC area was 0.89, sensitivity was 77.9%, specificity was 87.69%. Of these results, only the subtraction rate had a sensitivity and specificity greater than 75%. **Conclusion** Based on conservative considerations, the MCID of the CARIFS and its symptom dimensions in children with common cold were represented by the reduction rate that was 50% and 45%, respectively.

Key words: Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scale; minimum clinically important difference; common cold in children; receiver operating characteristic curve

加拿大急性呼吸道疾病和流感量表(Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scale, CARIFS)是一个适用于儿童普通感冒疗效评估的综合性量表,由加拿大学者于1999年研制^[1]。CARIFS内容全面、语言简单易懂、内部一致性高,对健康情况改善程度的反应性良好,在部分欧美国家已完成了普适性研究^[2-3],目前已广泛应用于儿童普通感冒的临床评价^[4-6]。2013年,天津中医药大学第一附属医院胡思源教授团队对CARIFS进行了本土化研究,经修订、调试,形成了中文版,经研究证实其具有良好的信度、效度和反应度^[7]。

尽管CARIFS中文版已被证实在儿童普通感冒的评估中具有较好的可靠性,但对于科研工作者和临床医生而言,量表评分至少变化多少才具有临床价值,目前仍不明确。在临床研究中,治疗前后的显著性差异通常被认为是重要的或有意义的改变,然而统计学上的显著性变化对患者而言可能不太重要;此外,当样本量小时,显著性差异可能是一种随机抽样误差,而当样本足够大时,小的变化也能检测出显著性差异^[8]。基于此,有学者提出最小临床重要差异(Minimum Clinically Important Difference, MCID)的概念。MCID为测量工具得分变化值的阈值,用于解释观察到的变化对患者而言是否重要,或者具有临床价值,即大于MCID的改变才被认为是具有临床意义的变化。目前,暂无CARIFS中文版MCID的相关研究,为了补充、完善CARIFS在儿童普通感冒疗效评价方面的应用,笔

者开展了本次研究,拟通过患者角度,确定其具有临床价值或重要意义的的变化值。

1 资料和方法

1.1 一般设计

本研究为一项基于问卷调查的前瞻性、观察性研究。病例来源于2020年9—12月就诊于天津中医药大学第一附属医院、山西省运城市中医院、北京中医药大学东直门医院、河北省迁安市中医院和天津中医药大学第二附属医院儿科门诊的患儿。所有的问卷以日志卡的形式发放于受试者,研究者每日通过网络或电话的形式确认日志卡的完成情况,并及时回收,或采取受试儿童来院的方式,每日填写。

1.2 受试者的选择

1.2.1 纳入标准 ①符合儿童普通感冒的诊断标准^[9];②年龄 ≤ 12 岁;③CARIFS的症状维度,至少有2项症状,且有1项为中度及以上;④病程 ≤ 5 d;⑤依从性良好,表示愿意接受随访,完成受试者日志;⑥知情同意过程符合规定,法定代理人或与受试儿童(≥ 8 岁)共同签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①急性支气管炎、肺炎、急性细菌性鼻窦炎、化脓性扁桃体炎、变应性鼻炎等需要与普通感冒相鉴别的疾病;②无法理解CARIFS各条目的含义和填写方法。

1.3 资料收集

1.3.1 一般资料 包括人口学特征(性别、年龄、身高、体质量、民族),疾病特征(病程),于入组基线时

填写。

1.3.2 CARIFS 适用于0~12岁患儿,包含症状、功能、对父母的影响3个维度,共涉及16个条目。其中,症状维度7项,包括头痛、咽痛、肌肉酸痛、发热、咳嗽、鼻塞流涕、呕吐;功能维度6项,包括食欲欠佳,睡眠不好,烦躁、易怒、挑剔,感觉不舒服,精神差、易疲劳,卧床;对父母的影响3项,分别为比平时爱哭、需要额外照顾、黏人。各条目按严重程度分为无、轻度、中度、重度4个等级,分别赋0、1、2、3分。基线以及入组后第1、2、3天每日记录。

1.3.3 临床疗效总评量表 (Clinical Global Impression-Improvement, CGI-I)^[10] 受试儿童监护人每日通过日记卡记录以下问题:“在过去的1天里,您孩子的感冒与就诊前相比,缓解程度如何?”①极大改善,②明显改善,③轻微改善,④没有变化,⑤轻微加重,⑥明显加重,⑦极度加重。入组后第1、2、3天每日记录。

1.4 数据管理

纳入分析的病例,疗后至少应有1次完整的日志卡记录。在3次记录中,每1次完整的记录,按1次合格的记录纳入分析集,若出现完全相同的记录(CGI-I评分和CARIFS的各条目评分均相同),则将首次出现的评估,纳入分析。

1.5 统计分析

采用SAS 9.2软件进行统计分析。采用描述性分析的方法,对纳入研究患儿的基本情况进行分析。定量数据,描述均数、标准差;定性数据,描述频数、构成比。估计CARIFS和CGI-I的Spearman相关系数。采用锚定法中的受试者工作特征曲线(ROC)的方法来确定MCID^[11]。以CGI-I的分组结果为锚,“极大改善”或“明显改善”定义为“有效”,其他5种评分定义为“无效”。根据量表评分变化的率绘制ROC曲线,选取约登指数(敏感性+特异性-1)的最大值为截点^[12],即假阴性与假阳性分类最小的点,其所对应的变化值即为MCID。采用Bootstrap进行500次抽样^[13-14],每次随机抽取80%的样本,基于ROC法计算每个样本的MCID,组成MCID值的样本,获取其中位数及95%置信区间(95%CI),置信区间采用百分位数法^[15]。ROC的曲线下面积的评估,0.5表示结果是偶然发生的,大于0.7是可接受的,大于0.8被认为是极好的^[8]。

2 结果

2.1 纳入情况及基线特征

本次研究共入组104人,于基线、入组后第1、2、

3天连续发放问卷。第1、2、3天分别回收有效数据87、67、37份,最终191份数据进入分析。

对至少有1次有效回复的87例受试者进行基线特征分析,男孩46例(52.87%)、女孩41例(47.12%);平均年龄(3.35 ± 2.27)岁,多集中于3~6岁年龄段(51.72%),其次为<3岁(37.93%)、>6岁(10.34%);平均身高(101.09 ± 19.32)cm,体重质量(16.35 ± 6.01)kg;病程(1.76 ± 0.99)d。基线CARIFS总分(13.83 ± 5.97)分,其中症状维度(5.84 ± 2.23)分,功能维度(4.98 ± 3.28)分。所有患儿均签署知情同意书。

2.2 CARIFS和CGI-I的相关性分析

CGI-I与CARIFS总分、症状维度和功能维度的Spearman相关性分析显示,绝对变化(下降值)的相关系数为-0.78、-0.71、-0.61;相对变化(减分率)的相关系数为-0.72、-0.75、-0.59,均呈显著性相关($P < 0.001$)。

2.3 数据分布情况

以CGI-I为锚,依据其结果,将CARIFS数据分为2组,其中有效组111份(58.12%),无效80份(41.88%)。有效组CARIFS总表、症状维度及功能维度的绝对变化分别为 9.7 ± 5.29 、 3.68 ± 1.9 、 3.76 ± 2.88 ,相对变化分别为 $61.63\% \pm 19.67\%$ 、 $59.16\% \pm 19.69\%$ 、 $61.9\% \pm 47.97\%$ 。CGI-I评分分级与CARIFS总表及各维度评分变化情况见表1,CGI-I中“极度加重”为0次。结果显示,无论是有效组还是“极大改善”“明显改善”“轻微改善”,CARIFS总表与症状维度的变化趋势相同,结果相近。

2.4 基于ROC的MCID分析

基于ROC分析结果显示,CARIFS总分、CARIFS症状维度和功能维度评分相对变化的MCID分别为7、2、2分,绝对变化的MCID为50%、44.44%、55.55%,无论是绝对变化还是相对变化,ROC的曲线下面积显著大于0.5,提示患儿或家长对疾病整体疗效判断与CARIFS评分变化具有极好的一致性。见表2和图1、2。

2.5 基于Bootstrap的MCID分析

在191份数据中,基于Bootstrap法每次随机抽取80%(152份)进行分析,共抽取500次。分析结果显示,CARIFS总分、症状维度和功能维度的ROC面积均在0.79~0.92,远大于0.5,提示患儿或家长对疾病整体疗效评估与CARIFS评分变化具有极好的一致性,敏感性和特异性均超过60%。绝对变化的

表1 基于CGI-I不同分组的CARIFS总分及维度评分分析

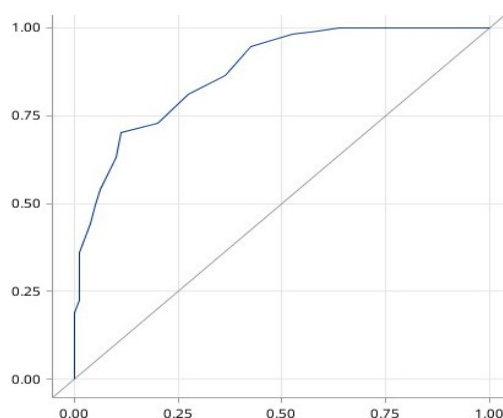
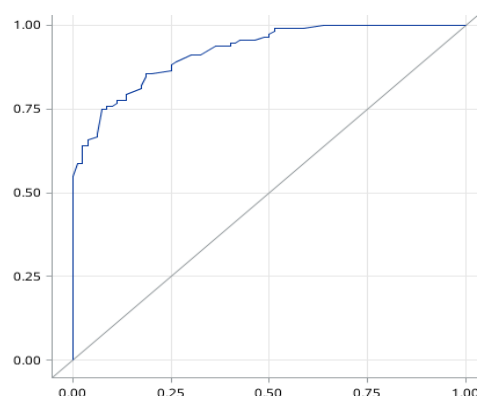
Table 1 Analysis of CARIFS total score and dimension score based on different CGI-I groups

分组	CGI-I	有效/份	CARIFS绝对变化(下降值)			CARIFS相对变化(减分率)/%		
			总表	症状维度	功能维度	总表	症状维度	功能维度
有效	极大改善	27	11.92±5.19	4.48±1.69	4.67±3.28	74.46±18.69	69.92±17.46	80.05±21.29
	明显改善	84	8.98±5.16	3.43±1.90	3.46±2.69	57.51±18.23	55.71±19.20	55.92±52.69
	有效总计	111	9.7±5.29	3.68±1.90	3.76±2.88	61.63±19.67	59.16±19.69	61.9±47.97
无效	轻微改善	39	4.67±3.43	1.95±1.41	2.03±1.92	32.26±16.21	30.69±24.36	38.29±39.69
	没有变化	21	0.95±3.11	0.43±0.97	0.19±1.99	5.79±33.76	9.88±20.12	-20.63±105.01
	轻微加重	12	-4.08±2.87	-0.67±1.97	-2.27±1.95	-46.17±31.25	-16.27±40.98	-62.42±51.40
	明显加重	8	-7.38±4.44	-1.87±1.25	-3.87±3.32	-71.51±54.68	-45.42±41.36	-171.51±207.19
	无效总计	80	1.18±5.35	0.78±1.90	0.28±2.93	3.17±46.58	10.57±37.42	-14.65±111.13
总计		191	6.13±6.78	2.47±2.38	2.26±3.34	37.15±44.30	38.81±37.21	30.45±88.38

表2 基于ROC的CARIFS总分及不同维度MCID

Table 2 Total score of CARIFS and MCID of different dimensions based on ROC

指标	CARIFS绝对变化(下降值)				CARIFS相对变化(减分率)			
	MCID	ROC面积	敏感性	特异性	MCID	ROC面积	敏感性	特异性
CARIFS总表	7	0.87	70.27%	88.75%	50.00%	0.92	74.77%	92.5%
CARIFS症状维度	2	0.86	92.79%	63.75%	44.44%	0.89	77.48%	87.5%
CARIFS功能维度	2	0.81	78.89%	68.42%	55.55%	0.79	68.81%	80.3%

图1 CARIFS总分变化值的ROC曲线(绝对变化)
Fig.1 ROC curve of change value of CARIFS total score(absolute change)图2 CARIFS总分变化率的ROC曲线(相对变化)
Fig.2 ROC curve of change rate of CARIFS total score (relative change)

结果显示, CARIFS总分、症状维度和功能维度的MCID及其95%CI别为7(7~7)分、2(2~2)分、2(2~2)分;相对变化的结果分别为46.67%(41.18%~50%)、44.44%(44.44%~45.45%)、50%(28.57%~55.55%)。

3 讨论

锚定法是通过将测量工具分数的变化与1个外部有意义的锚或事件相比较,从而计算MCID的方法,是目前患者结局报告量表MCID研究中最常使用的方法之一^[16-17]。CGI-I是最常使用的锚^[18],分为

患者自评和医生评两种。普通感冒在不同患儿之间,症状的表现形式、严重程度及持续时间存在较大差异,因此,本研究采用患儿或家长自评的方法,分别以CARIFS的绝对变化和相对变化进行描述。考虑到本病为急性、自限性疾病,为更全面、即时地记录,笔者分别在入组后第1、2、3天进行了重复评价。本研究CGI-I分级采用了7点李克特的方法,考虑到对于普通感冒的治疗期望,微小变化(起效)往往无法满足临床评价的实际需求,故选择将CGI-I中的“极大改善”和“明显改善”作为MCID所对应的

表3 基于Bootstrap的MCID(95%CI)分析
Table 3 Analysis of MCID (95%CI) based on Bootstrap

类别	CARIFS绝对变化(下降值)			CARIFS相对变化(减分率)		
	总表	症状维度	功能维度	总分	症状维度	功能维度
MCID	7(7~7)	2(2~2)	2(2~2)	46.67%(41.18%~50%)	44.44%(44.44%~45.45%)	50%(28.57%~55.55%)
敏感性	70.45%(68.96%~71.91%)	92.79%(91.52%~93.41%)	78.89%(77%~80.23%)	77.78%(75.13%~84.88%)	77.9%(76.47%~80%)	76.4%(70.39%~86.36%)
特异性	88.7%(87.3%~89.83%)	63.75%(62.68%~66.67%)	68.42%(67.21%~69.1%)	90.69%(83.87%~90.96%)	87.69%(85.71%~89.06%)	73.99%(65.03%~80%)
ROC面积	0.87(0.86~0.88)	0.86(0.85~0.87)	0.81(0.80~0.82)	0.92(0.91~0.93)	0.89(0.89~0.91)	0.79(0.78~0.81)

分级。在总体设计上,本次研究采用了一种类似于诊断性试验的方法,以CGI-I的“有效”和“无效”分组作为诊断的“金标准”,基于敏感性和特异性来估计CARIFS在儿童普通感冒中的MCID。通过ROC寻找MCID所对应的最佳的截点,即敏感性和特异性最大的点。高的敏感性和特异性使得错误分类的概率极大减少,因此有学者建议^[19],当敏感性和特异性均小于75%时,所得到MCID不再建议用于个体疗效的评估。最后通过非参数Bootstrap的500次模拟抽样,生成一个MCID的经验分布,获取其95%CI^[20],从而得到1个更加稳健和保守的MCID。

研究结果显示:CGI-I评分和CARIFS变化之间显著相关,除了功能维度外,所有的ROC面积均大于0.8,说明CGI-I的分组能很好的反应“诊断”的准确性。然而仅有CARIFS总分和CARIFS症状维度评分相对变化的敏感性和特异性大于75%。综上,基于保守的考虑,CARIFS总表及症状维度的MCID采用减分率描述,分别取值50%、45%。

但是,本研究也存在以下2点局限性:(1)本次研究为观察性研究,未限定干预措施,无盲法,患儿或家长对干预措施的偏好,例如对某种干预措施充满信心,选择费用更高或低的治疗方案等,这些可能会产生潜在的偏倚,因此,建议在双盲且以安慰剂为对照的临床试验中测定MCID;(2)本次研究未对入组患儿的CARIFS功能维度评分做出限定,基线中约有10%的人群功能维度评分小于2分,使得功能维度的MCID出现较大波动,敏感性和特异性均较低。CARIFS的功能维度主要针对患儿的生活质量,可能更适用于年幼儿的评估,建议在扩大样本的前提下,分年龄段分析CARIFS的MCID。

本研究以CARIFS为例,确定其在儿童普通感冒中的MCID值,丰富了儿童普通感冒临床评价中病情改善程度的评估方法^[21],同时,也对其他疾病

临床评价涉及的患者自我报告结局量表MCID的测定,提供了切实可行的借鉴。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jacobs B, Young N L, Dick P T, et al. Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scale (CARIFS): development of a valid measure for childhood respiratory infections [J]. J Clin Epidemiol, 2000, 53(8): 793-799.
 - [2] Saunders N R, Tennis O, Jacobson S, et al. Parents' responses to symptoms of respiratory tract infection in their children [J]. Canadian Med Associat J, 2003, 168 (1): 25.
 - [3] Shepperd S, Perera R, Bates S, et al. A children's acute respiratory illness scale (CARIFS) predicted functional severity and family burden [J]. J Clin Epidemiol, 2004, 57 (8): 809-814.
 - [4] Butler C C, Robling M, Prout H, et al. Management of suspected acute viral upper respiratory tract infection in children with intranasal sodium cromoglicate: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2002, 359: 2153-2158.
 - [5] Vohra S, Johnston B C, Laycock K L, et al. Safety and tolerability of North American ginseng extract in the treatment of pediatric upper respiratory tract infection: a phase II randomized, controlled trial of 2 dosing schedules [J]. Focus Altern Compl Therap, 2010, 12(s1): 52-52.
 - [6] Ahmed N, Sutcliffe A, Tipper C. Feasibility study: honey for treatment of cough in children [J]. Pediatr Report, 2013, 5(2): 31-34.
 - [7] 徐田华, 胡思源, 晋黎, 等. «加拿大急性呼吸道疾病和流感量表»中文版本的修订与信度效度检验 [J]. 中国循证儿科杂志, 2014, 9(1): 1-5.
- Xu T H, Hu S Y, Jin L, et al. Revision and evaluation of the reliability and validity of the Chinese version of

- Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scal [J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2014, 9(1): 1-5.
- [8] Copay A G, Subach B R, Glassman S D, et al. Understanding the minimum clinically important difference: a review of concepts and methods [J]. Spine J, 2007, 7: 541-546.
- [9] 陆 权, 安淑华, 艾 涛, 等. 中国儿童普通感冒规范诊治专家共识(2013年) [J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(9): 680-686.
- Lu Q, An S H, Ai T, et al. Expert consensus on the standard diagnosis and treatment of common cold in Chinese children (2013) [J]. Chin J Pract Pediatr, 2013, 28(9): 680-686.
- [10] Jeon S, Walkup J T, Woods D W, et al. Detecting a clinically meaningful change in tic severity in Tourette syndrome: A comparison of three methods [J]. Contemp Clin Trial, 2013, 36(2): 414-420.
- [11] Deyo R A, Centor R M. Assessing the responsiveness of functional scales to clinical change: An analogy to diagnostic test performance [J]. J Chronic Dis, 1986, 39(11): 906.
- [12] 刘树贤. 临床流行病学(三)——疾病的诊断性试验研究与评价 [J]. 疑难病杂志, 2004, 3(1): 59-61.
- Liu S X. Clinical epidemiology (3) — diagnostic experimental research and evaluation of diseases [J]. Chin J Diffic Compl Cas, 2004, 3(1): 59-61.
- [13] Johnson R W . An Introduction to the Bootstrap [J]. Teach Statist, 2010, 23(2): 49-54.
- [14] Hinkley D V. *Bootstrap Methods and Their Application* [M]. Cambridge: Cambridge University Press, 1997.
- [15] 李云飞, 王 鲲, 黄继汉, 等. 中位数差值及置信区间的两种非参数计算方法及比较 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(7): 761-770.
- Li R F, Wang K, Huang J Q, et al. Two non-parametric methods its comparison for calculating median difference and its confidence interval [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2012, 17(7): 761-770.
- [16] U. S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, U. S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance [J]. Health Quality Life Outcom, 2006, 4(1): 79.
- [17] 胡国清, 黄琼峰, 黄镇南, 等. 临床研究中最小临床意义变化值确定方法 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2009, 34(11): 1058-1062.
- Hu G Q, Huang J F, Huang Z N, Sun Z Q. Methods to determine minimal clinically important difference [J]. J Cent South Univ Med Sci, 2009, 34(11): 1058-1062.
- [18] Turner D, Schünemann H J, Griffith L E, et al. The minimal detectable change cannot reliably replace the minimal important difference [J]. J Clinic Epidemiol, 2010, 63(1): 28-36.
- [19] Vet H C W D, Terluin B, Knol D L, et al. Three ways to quantify uncertainty in individually applied "minimally important change" values [J]. J Clinic Epidemiol, 2010, 63(1): 37-45.
- [20] Terwee C B, Roorda L D, Dekker J, et al. Mind the MIC: large variation among populations and methods [J]. J Clinic Epidemiol, 2010, 63(5): 524-534.
- [21] 马 融, 胡思源, 丁 樱, 等. 小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 8-16.
- Ma R, Hu S Y, Ding Y, et al. Guideline on evaluation of Chinese materia medica research for treatment of acute upper respiratory tract infection in children [J]. Drug Eval Res, 2015, 38(1): 8-16.

[责任编辑 李红珠]