

· 综 述 ·

临床数据交换标准协会体系及其应用现状

王泽¹, 陈浩^{2,3}, 陈佳齐¹, 武睿婕¹, 李紫琳¹, 李雨菲¹, 张媛^{2,3}, 吕明^{1,2,3}

1. 山东大学齐鲁医学院公共卫生学院流行病与卫生统计学系, 济南 250012;
2. 山东大学齐鲁医院临床流行病学研究室, 济南 250012;
3. 山东大学临床研究中心, 济南 250012

通信作者: 张媛, E-mail: zhangyuan@qiluhospital.com

【摘 要】 临床数据交换标准协会(CDISC)是全球性的非营利性标准开发组织, 其基于临床研究的共识创建了一套标准体系, 主要包括核心标准、数据交换标准、受控术语集和治疗领域标准四大方面, 各类标准在研究中的角色不同, 贯穿于研究流程的各个环节。伴随着自动化软件的开发, 国际监管机构和大型药物研发企业已实现 CDISC 标准的应用, 该标准体系在国内逐渐得到认可和推广, 专业技术服务亦正在逐步开展和普及。本文详细介绍了 CDISC 标准体系下的各类标准及其关系和应用流程, 总结国内外应用现状并提出建议, 以期对相关研究的标准化建设提供重要参考。

【关键词】 临床数据交换标准协会(CDISC); 体系; 应用现状

Introduction to the CDISC standard system and its application status

WANG Ze¹, CHEN Hao^{2,3}, CHEN Jiaqi¹, WU Ruijie¹, LI Zilin¹, LI Yufei¹, ZHANG Yuan^{2,3}, LÜ Ming^{1,2,3} (1. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Ji'nan 250012, China; 2. Clinical Epidemiology Unit, Qilu Hospital of Shandong University, Ji'nan 250012, China; 3. Clinical Research Center of Shandong University, Ji'nan 250012, China)

Corresponding author: ZHANG Yuan, E-mail: zhangyuan@qiluhospital.com

【Abstract】 Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) is a global non-profit standard development organization. Based on the consensus of clinical research, it has established a set of standard systems, including core standards, data interchange standards, controlled terminology standards, and treatment domain standards. These standards play different roles in research and span various stages of the research process. With the development of automated software, international regulatory agencies and large pharmaceutical companies have implemented the application of CDISC standards. The standard system is gradually gaining recognition and promotion in China, and professional technical services are also being gradually developed and popularized. This article provided a detailed introduction to various standards under the CDISC standard system, including their relationships, and application processes. It summarized the application status at home and abroad and provides suggestions, aiming to provide important references for the standardization of relevant research.

【Keywords】 Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC); system; application status

临床研究数据标准化, 旨在明确和规范相关临床数据的概念, 其涵盖了数据收集、处理、分析和共享的标准化等方面^[1]。标准化的数据能够提高大数据时代下医学信息资产的价值, 推动智能决策和创新的实现^[2-3]。随着医疗健康领域的数字化进程, 大量的临床数据需要进行有效管理和利用, 因此对于这些数据进行统一的标准化处理和交换变得尤为重要。在全球化的背景下, 跨国药企、研究所和临床试验组织需进行大量的数据交换, 如何确保数据的有效性和一致性亦显得尤为关键。同时, 全球的药品监管机构, 如美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)、欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)等, 均越来越强调数据的透明性、可追溯性

和一致性, 数据标准正发挥着越来越关键的作用。临床数据交换标准协会(Clinical Data Interchange Standards Consortium, CDISC)成立于 1997 年, 致力于制定和推广临床研究数据标准, 促进临床研究数据的交换和共享, 在 20 多年的不断发展中, CDISC 已建立了一套完备的标准体系, 这些标准涵盖了临床试验的整个生命周期, 包括研究设计、数据采集、数据管理和数据分析等方面^[4]。为此, 本文深入探讨了 CDISC 体系各个组成部分, 并总结了 CDISC 标准在全球及国内的应用现状, 以期为临床研究者、药企及相关机构提供重要的参考以及为其他相关研究的数据共享和标准化建设提供宝贵的经验。



1 CDISC 标准体系概述

CDISC 体系由核心标准、数据交换标准、受控术语集和治疗领域标准 4 个部分组成^[5]。根据具体的应用环节,核心标准和数据交换标准可进一步细化为不同的类型,每个标准均具有独特的侧重点和应用价值。这些标准由许多文件组成,其中包括详细的实施指南用于指导具体操作。核心标准主要包括用于临床研究的方案表述模型(Protocol Representation Model, PRM)、临床数据获取协调模型(The Clinical Data Acquisition Standards Harmonization Model, CDASH Model)、研究数据表格模型(Study Data Tabulation Model, SDTM)、分析数据模型(Analysis Data Model, ADaM)以及一种用于非临床研究的非临床数据交换标准(Standard for Exchange of Nonclinical Data, SEND)。数据交换标准主要包括操作数据模型(Operational Data Model, ODM)、定义可扩展标记语言(Define-Extensible Markup Language, Define-XML)、数据集可扩展标记语言(DataSet-Extensible Markup Language, DataSet-XML)、研究设计模型可扩展标记语言(Study Design Model-Extensible Markup Language, SDM-XML)和临床试验注册可扩展标记语言(Clinical Trial Registration-Extensible Markup Language, CTR-XML),还有一种用于实验室数据的实验室数据模型(Laboratory Model, LAB Model)。

2 核心标准

核心标准,也称研究设计标准,用于规范临床试验的研究设计和数据采集,是 CDISC 标准体系中最基础的标准,其主要作用是规范临床试验数据的采集、管理、分析和报告,提高数据的质量

和可比性,促进数据的共享和再利用^[6]。

2.1 PRM 模型(图 1) PRM 模型用于规范临床试验方案的设计和表述,其定义了一套通用的方案表述模式和元数据,使得不同试验的方案可以按照同样的方式进行设计和表述。PRM 模型包括方案结构、方案元数据和方案规则 3 个主要部分。其中,方案结构定义了方案的基本结构和组成部分,包括试验设计、病例入选标准、随访计划和数据采集计划等;方案元数据定义了方案中各个组成部分的属性和取值范围,包括试验设计类型、病例入选标准的定义、随访计划的时间点和频率等;方案规则定义了方案中各个组成部分之间的逻辑关系和约束条件,包括数据采集的时间点、数据质量控制等^[7]。PRM 模型把研究设计方案中各个组成部分的内容属性定义为元素,并规定一种形式来描述各个元素间的关系,即方案规则。PRM 元素用“类图”表示,类图通过展示类、类属性及其关系来描述一个系统性的结构。一个“类”通常是一个实体,代表一个人、一个地方或一件事,各个类别需要按照其定义的内容添加方案信息,用“+”表示。类图间的关系用线段和数字来表示。图 1 中的 Employee 和 Company 的 2 个方框即为 2 种不同的类;“+”后面所代表的即为该类的某种属性,中间的横线代表二者之间为横向关系,若为继承关系,则二者之间用箭头表示,箭头从子类出发指向父类,子类可以继承父类“+”的属性。PRM 模型的应用可以提高临床试验方案的质量和可比性,帮助研究人员更加规范地设计和表述临床试验方案,减少方案设计和表述的时间和成本,提高方案的可读性和可理解性,降低方案实施的风险和错误率。

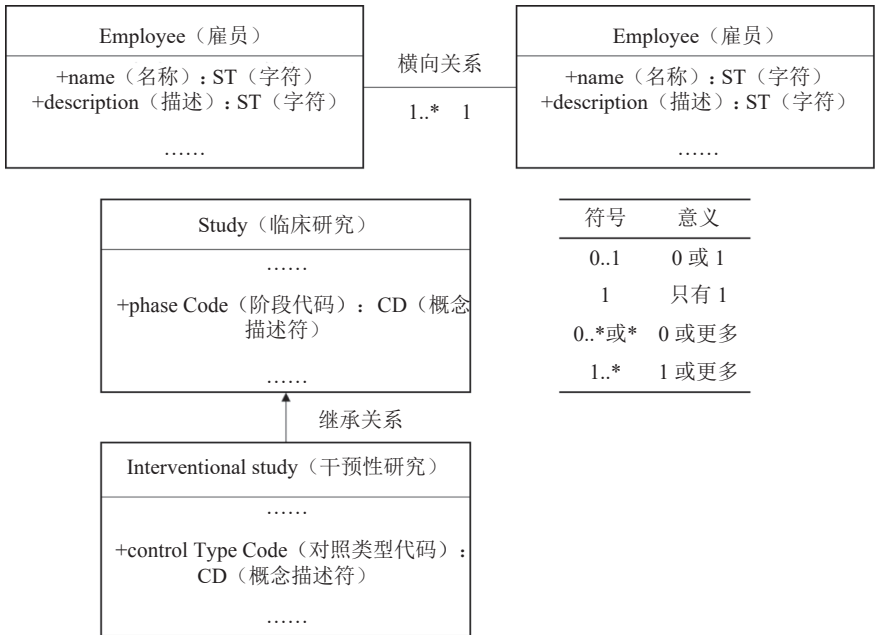


图 1 PRM 类图示例
Fig. 1 Example of a class diagram in PRM

2.2 CDASH 模型 CDASH 模型的主要用途是规范收集各类临床相关信息,提高数据的标准化与规范化,为目前广泛应用的 CDISC 标准之一^[8],其详细描述了数据采集的字段和变量,可为病例报告表的设计提供详细的指导^[9]。CDASH 模型包括核心模块和各种附加模块,涵盖了临床研究中常用的数据收集项目。核心模块为大多数临床研究所需的常见数据域提供定义,如基础信息、药物暴露、不良事件和实验室检查结果等,这些数据元素是 CDASH 模型的基础,也是 CDASH 模型的最基本组成部分。CDASH 模型同时包括各种附加模块,用于特定研究领域的数据收集,这些附加模块包括心血管、肺、血液、免疫学、癌症、消化系统和神经系统等各种类型,可帮助研究人员更加详细和全面地收集数据,以满足具体研究的需求,如心电图数据、肺功能测试和皮肤试验等。CDASH 模型还包括术语及代码值的标准化,鼓励使用控制词汇表来定义各种术语和代码,以确保数据的准确性和一致性。最终,CDASH 模型将上述三大类数据元素组成为数据集文件,以表格的形式展示上述组成,纵标目为元数据字段,包括观察类别、编号、CDASH 变量和变量标签等,行的内容为核心模块和附加模块的数据元素,多个数据表格之间可以相互关联^[10]。该模型的实施指南增补变量的属性和病例报告表完成建议两列,变量的属性分为 3 个水平,包括强烈推荐(highly recommended, HR)、推荐/条件(recommended/conditional, R/C)和可选(optional, O),其中,HR 是在研究中必须收集的信息,R/C 是根据实际可采集的条件收集信息,O 是根据研究需要采集信息。总体来看,CDASH 模型是标准化临床研究数据收集的模板,包括核心模块、附加模块、术语及代码值、数据集文件等,其应用可以提高数据质量、可比性和可重用性,简化数据收集过程,为临床研究提供一致的数据标准。

2.3 SDTM 模型 SDTM 模型与 CDASH 模型类似,但侧重点和作用不同,SDTM 模型主要用于将临床试验数据转换为统一的数据格式,方便不同组织之间的数据共享和交流,也可方便后续研究数据的分析和比较。SDTM 模型的基础元素包括实体和变量定义以及不同数据类型的描述。实体表示试验中的人群、研究设计和治疗措施等各种与试验有关的实体。变量定义是众多预定义的变量域,系统变量存在于所有 SDTM 域中,如 STUDYID(研究标识)和 DOMAIN(域的缩写);记录描述变量为记录提供额外的描述性信息,例如,AESEV 在 AE 域中用于描述不良事件的严重性;主题描述变量提供关于研究对象的信息,如年龄(AGE

变量)和性别(SEX 变量);观察结果变量提供关于观察结果的信息,如 LB 域中的实验室测试值;主题时间变量提供关于与主题相关的时间信息,如 AESTDTC(不良事件开始的日期和时间)。数据类型的描述包括字符型变量、数值型变量和时间型变量等。SDTM 模型诊断学领域定义了针对特定疾病或治疗领域的标准数据变量,如自身免疫性疾病诊断学数据、心血管容忍性数据等;SDTM 模型元数据字段也详细描述了该模型应该包含的数据域、变量名、标准码和解释等信息,定义了模型的版本和组成部分的详细规范^[11-12]。虽然 SDTM 模型与 CDASH 模型有许多类似之处,但 SDTM 模型更着重于如何对收集到的数据进行整理和转化,以便于后续的数据分析和比较,从而提高数据的可重复性和可比性,而 CDASH 模型则更注重数据的采集过程和数据的质量保证,目的是为了确保收集到的数据具有更高的准确性和可靠性。

2.4 ADaM 模型 ADaM 模型也是 CDISC 体系中的重要标准之一,主要用于组织、管理和分析临床试验数据。SDTM 模型的特点是最大限度支持标准化的数据列表,而 ADaM 模型则强调结果的可分析性。ADaM 模型定义了临床试验分析数据的标准结构、参数、变量和格式,并规定了数据分析结果的生成方法和数据导出模板,所有符合 ADaM 标准的数据分析结果均具有标准化、可重复性和可比性等优点,方便不同组织和研究人员之间共享和比较数据分析结果^[13]。ADaM 模型分析数据结构(Analysis Data Structure, ADS)定义了用于分析的数据集,如基础数据结构(Basic Data Structure, BDS)、不良事件分析数据集(Analysis Dataset for Adverse Events, ADAE)等。BDS 是最为重要的 ADS,包括描述人口统计学数据的基本信息和重要临床试验数据的主要终点,其可用作其他 ADS 的基础数据集,也可单独用于某些分析。每个 ADS 均定义了可能适用于特定分析的数据记录和变量,如选择特定患者群体、日期范围和需要报告的变量等,其定义的数据集必须包含组成部分、变量名、变量格式和变量类型等元数据^[14],且通常包含试验的重要分析结果,如主要研究终点、次要研究终点和安全性分析等。ADS 的主要作用是为数据分析提供标准格式,以确保所有数据的一致性和可比性,通过使用 ADS,数据分析结果可以更容易地进行比较、共享和验证。此外,ADS 还可以帮助组织和研究人员更便捷地重复利用该数据集中的信息,促进临床研究的进展^[15]。ADaM 模型分析变量必须与分析所需的结果相关,必须以一种可计算的方式进行测量,

且符合 ADaM 标准的定义和规定。

2.5 SEND 模型 SEND 模型是描述临床前研究数据内容的标准,该标准为美国 FDA 要求的安全药理学、一般毒理学以及生殖毒理学等相关研究提交数据的格式标准。SEND 模型适用于一般毒性试验(包括单次和多次给药一般毒性试验)以及致癌性试验。SEND 模型的格式数据是一份庞大的数据系统,其数据集中同样有域,代表了试验数据不同种类的组合,此外还包含对整个数据集进行的说明,包括试验设计、非受控术语说明、数据集描述和误差描述^[16]。

3 数据交换标准

3.1 可扩展标记语言(Extensible Markup Language, XML) XML 可用来标记数据,定义数据类型,是一种允许用户对自己的标记语言进行定义的源语言。使用 XML,可以通过自定义的标记来描述数据的结构和含义,并将数据以统一的格式表示和传递。在数据交换中,XML 可用于在不同系统之间传输、保存和分发数据,具有较强的互操作性和可扩展性,数据可被包装在 XML 标记中并通过网络传输以实现数据之间的互联互通。XML 常被用于构建 Web 服务和数据交换平台,以促进跨系统和跨组织之间的数据共享和集成^[17]。

3.2 ODM 及相关标准 CDISC 针对临床试验数据开发了一组基于 XML 的数据交换标准,即 Define-XML、DataSet-XML、SDM-XML 和 CTR-XML 等,这些模型的核心为 ODM,即整个临床研究数据遵从 ODM 标准,数据以 XML 格式在不同数据管理系统间传输及归档。ODM 主要包括研究信息、用户信息、参考信息和临床信息,其中研究信息和临床信息较为重要,前者定义了各个条目以及其相应的字段信息,后者是包括这些条目的数据^[18]。其中,CTR-XML 用于生成符合要求的临床试验注册表;SDM-XML 主要用于临床研究设计内容,如治疗方案、纳入排除标准、研究访视和持续时间等;Define-XML 用于传输数据集的元数据信息,其需要规范所有用到的数据集、变量、受控术语和其他指定元数据的信息,特别适用于 SDTM 与 ADaM 之间的转换;而 Dataset-XML 则是 Define-XML 的补充,可提供基于 Define-XML 元数据的数据集信息交换^[6]。

3.3 LAB 模型 LAB 模型通常用于管理实验室项目的信息,如化学分析、生物学分析、临床试验和兽医学测试等领域。LAB 模型的目标是为实验室数据提供一种统一的格式,以方便数据集成、查询和共享。该模型提供了 12 个与实验室数据有关的类别的数据字段,包括传输信息、研究

项目与传输类型、研究中心、研究者、受试者、标本记录与来源、记录扩展信息以及样本的检测及结果信息等,每个字段下面包含相应的变量^[19]。LAB 数据模型的设计通常包括样品数据(如样品的信息、分析方法等),分析数据(如分析方法、仪器和技术等),质量控制数据(如标准曲线等)和仪器数据(如仪器使用记录、维护保养记录等)的内容。

4 其他标准

4.1 治疗领域标准 治疗领域标准可根据不同的疾病领域专门需要进行扩展,能增加特定的专门术语和元数据并定义特定疾病领域相关数据标准以为上述标准服务,其包括特定疾病的元数据、示例以及实施 CDISC 标准的指南,为基础标准特定领域研究的标准化提供了支持。目前已发布了包括传染病、慢性病、疫苗和传统中医等 30 多个特定疾病领域的标准,并随着疾病负担的变化不断更新^[20-21]。

4.2 受控术语集(Controlled Terminology, CT) CT 是 CDISC 开发的一套用于基础和治疗领域标准的控制术语集,该术语集包括各种医学领域的术语,用于标识临床数据的不同方面,如疾病、药物、实验室检测和健康记录等^[22-23]。相同的术语被用于临床试验中的不同阶段和不同研究领域中,以确保数据之间的一致性和可比性。CT 是按照 CDISC 标准开发和维护的,其独特优势在于与 SDTM 模型和 CDASH 模型等数据标准之间的兼容性,这使其成为了临床数据管理和分析的关键工具。CT 包含许多标准化的临床数据术语,例如,生命体征、诊断和研究设计等,使用 CDISC 标准的 CT 可减少数据输入时的出错率,并提高数据的互操作性,从而进一步提升数据管理和分析的效率 and 准确性。

5 CDISC 标准的应用流程(图 2)

CDISC 标准之间存在一定的关系,一起构成了临床研究数据管理和交换的生态系统。CDASH 模型用于规范数据采集表单的设计,而 SDTM 模型则用于定义从不同研究中收集的数据的标准术语。CDASH 模型和 SDTM 模型共同规定了数据如何收集和存储,对于这两种模型中用到的术语和名称,CT 提供了标准化的术语和定义以确保在临床研究数据管理和交换中使用的术语和定义是一致的。在 SDTM 模型和 CDASH 模型中,数据变量应与 CT 相关联,以确保数据的一致性和可重用性。SDTM 模型与 ADaM 模型相比,前者用于规范数据采集、收集和管理,后者则用于规

范统计分析中产生的 ADS。在研究过程中,可使用 SDTM 模型来创建一个标准数据集,之后在研究分析阶段再将 SDTM 模型格式的数据转换为 ADaM 模型格式的数据。

根据上述内容,可采取以下标准化流程对临床研究数据进行管理(图 2),使临床研究数据管理和交换更加规范化和便捷。即,遵循 PRM 模型标准设计各元素信息点后,利用 CDASH 标准来采集临床信息或使用 LAB 标准来处理检验指标数据,进一步整理数据以符合 SDTM 标准,递交给监管部门,在分析阶段将符合 SDTM 标准的临床研究数据转换为 ADaM 标准进行统计分析,通过此流程可以获得同质规范的临床数据来进行跨临床研究间数据的比较。对于临床前试验则可以直接按照 SEND 标准进行提交和分析,而非标准化的临床数据也可以转化为符合 CDISC 标准

的数据。从病人获得的数据可以通过卫生系统链接到卫生信息交换标准参考信息模型(Health Level 7 Reference Information Model, HL7 RIM),然后再转换到符合 CDISC 标准的数据,这需要用到生物医学研究整合域组(Biomedical Research Integrated Domain Group, BRIDG)模型。HL7 RIM 是一种用于各种医疗保健服务提供者所使用的软件应用之间传输和交换临床数据的信息模型^[24]。BRIDG 模型可以将不同领域中的实体、属性和关系具体化,并应用于各种不同类型的临床和转化研究中,包括基础研究、临床研究、医疗临床试验和健康信息等方面,近年来 BRIDG 模型已逐渐发展成为一套独立的、用于在医疗信息与临床研究信息间进行交换的国际标准^[25]。此外,数据在 CDISC 标准之间的传输和转换还需要使用基于 ODM-XML 的数据转换标准。

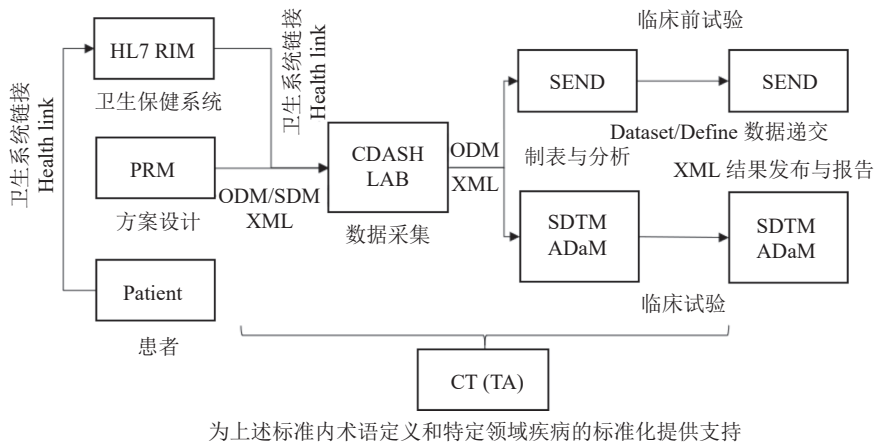


图 2 CDISC 标准的应用流程
Fig. 2 Process of applying CDISC standards

6 CDISC 标准的应用现状

6.1 国外应用现状 CDISC 标准已成为生物医学研究中临床试验数据管理和交换的国际标准,许多国际药物监管机构均已采用 CDISC 标准作为临床研究数据的管理和审查依据。FDA 在 2021 年 6 月修订的《以电子格式递交数据指导原则》中强调,利用电子方式提交标准化研究数据必须遵循 CDISC 的各项标准^[26];日本药品医疗器械管理局(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)在 2022 年 4 月更新的《关于电子研究数据的通告》中也明确提出,如果提交的数据经验证不符合 CDISC 标准,将不会进行审查^[27]。除了药物监管机构外,一些药物研发企业和临床研究机构亦采用 CDISC 标准,如罗氏、强生等世界知名药物研发企业均已实现了对 CDISC 标准的应用^[28-30]。此外,应用软件如 XML4Pharma、Pinnacle 21 等也可用于生成符合 CDISC 标准的数据文件^[31-33],其中 Pinnacle 21 能

帮助 FDA 和 PMDA 审查提交的数据质量及 CDISC 的符合性和适用性。CDISC 亦与微软公司合作开发了 CDISC 开放规则引擎,这是一种执行 CDISC 一致性规则的开源软件,可促进标准的转化应用。

6.2 国内应用现状 CDISC 标准在国内的应用主要集中于药物的研发领域。随着国内生物医药产业的快速发展和相关法规政策的逐步完善,越来越多的国内药物研发企业开始采用 CDISC 标准进行临床试验数据的管理和分析,以满足国际监管标准 and 市场需求^[34-35],同时 Pinnacle 21 等 技术软件也正在帮助合同研究组织(Contract Research Organization, CRO)或者药物研发企业在国内进行临床试验提供 CDISC 标准服务^[36]。为促进 CDISC 标准在国内的推广和应用,一些国内 CDISC 相关领域的组织和团体,如中国 CDISC 协调委员会、中国临床试验标准工作组等,积极推进 CDISC 标准的普及和培训工作,以促进国内临床试验数据的规范化管理^[5,35],国家药品监督管理局等部

门新修订的《药物临床试验质量管理规范》还规定了术语、申办者、研究者和方案等要素的标准。此外,该标准还在 2020 年被纳入《药物临床试验数据递交指导原则(试行)》^[37-38]。但目前国内还没有通用的软件工具能做到不同模型间直接的数据映射,给 CDISC 标准的应用增加了难度^[39]。近年来有一些研究尝试通过配置 Excel 参数表和开发 SAS 宏程序实现了 CDASH 数据到 SDTM 数据以及 SDTM 数据到 ADaM 数据的自动转化,或者利用人工智能的自然语言处理技术通过标准化的方式自动生成符合 CDISC 标准的电子病例报告表^[18,40];还有研究通过引入 PRM 模型和 LAB 模型为研究设计阶段方案信息的标准化提供初步应用^[6],以期为临床研究数据管理和交换提供更高效、更准确的标准化解决方案。此外,许多研究亦对 CDISC 标准术语的本土化进行了研究,主要集中在中医学和慢性病等方面^[41-42]。

7 小 结

综上所述,数据标准化已成为研究数据管理和交换的重要基石。经过 20 余年的发展,CDISC 标准体系已较为成熟,一些权威机构相继采纳了 CDISC 标准,预示着其在提高全球临床研究质量、效率和合作方面的持续重要性,同时也指向了新的机遇和挑战:(1)被全球采纳和实施。随着医疗行业对数据标准化的需求日益增长,CDISC 标准将被更多国家和机构采纳,这意味着更多的国际合作和标准化的数据共享,从而提高全球范围内临床研究的效率和标准化程度,但这亦要求各国政府和机构在制定和执行相关政策时必须考虑到这些标准。(2)推动数据管理和分析技术的进步。随着技术的发展,特别是在人工智能和机器学习领域,CDISC 标准将进一步整合这些先进技术来优化数据管理和分析过程,这可能包括自动化数据收集、更高效地数据分析和更精准的分析方法,从而加速临床研究的进程。(3)更强调个性化的精准医疗。随着对个体差异、疾病亚型、分子机制的深入理解,CDISC 标准有望在精准医疗领域发挥更大的作用,更好地处理和分析遗传、基因组学和生物标志物数据,为患者提供定制化的治疗方案。(4)应对新兴和复杂的医疗挑战。面对全球性健康问题(如新发传染病)和日益复杂的医疗形势(如不断增加的疾病负担),CDISC 标准将成为应对这些挑战的关键工具,通过促进跨国界跨领域的数据共享和协作快速集结全球资源以应对紧急情况和健康危机,提高公共卫生应急响应的速度和效果。总之,CDISC 标准的实施促进了不同组织和系统间数据的共享和应用,

有助于确保临床试验数据质量的可靠性和一致性。这些标准对于加快药物的研发过程,提高效率和降低成本都至关重要。CDISC 标准体系的进一步发展将深刻影响临床研究的方式,并可能带来更高效、更精确的医疗解决方案。

参考文献

- [1] 周晓梅,李烁,崇雨田,等. 临床研究数据标准化工作的思考 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39(11): 790-792.
- [2] 林梦宣,陈辉,宋宏彬,等. 基于互联网大数据的传染病预测预警研究进展 [J]. 中国公共卫生, 2021, 37(10): 1478-1482.
- [3] 贺婷,刘星,李莹,等. 大数据分析在慢病管理中应用研究进展 [J]. 中国公共卫生, 2016, 32(7): 981-984.
- [4] 陆芳,高蕊,唐旭东,等. 临床研究中的数据管理标准 CDISC 及其应用前景 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(24): 2400-2404.
- [5] 马琳,邓宏勇. 国内外临床研究元数据标准: 特点及现状 [J]. 中国循证医学杂志, 2023, 23(4): 478-484.
- [6] 蔡烨. 基于 CDISC 标准的 EDC 临床试验数据标准化研究 [D]. 南京: 东南大学, 2019.
- [7] CDISC. PRM v1.0 | CDISC[EB/OL]. (2010-01-30)[2022-11-09]. <https://www.cdisc.org/standards/foundational/prm/prm-v1-0>.
- [8] 岳和欣,桂路婷,湛永乐,等. 基于 FHIR 模型和 CDASH 模型的食管癌筛查队列数据共享技术规范的建立 [J]. 中华疾病控制杂志, 2021, 25(10): 1198-1205,1219.
- [9] 陈建芳,娄冬华. 基于 CDASH 标准的肿瘤临床试验病例报告表设计 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(7): 762-767.
- [10] CDISC. CDASH model v1.2 | CDISC[EB/OL]. (2021-09-28)[2022-11-09]. <https://www.cdisc.org/standards/foundational/cdash/cdash-model-v1-2>.
- [11] CDISC. SDTM v2.0 | CDISC[EB/OL]. (2021-11-29)[2022-11-09]. <https://www.cdisc.org/standards/foundational/sdtm/sdtm-v2-0>.
- [12] Yang Y, Zhang KP, Fan YY. sDTM: a supervised bayesian deep topic model for text analytics[J]. *Information Systems Research*, 2023, 34(1): 137-156.
- [13] 朱天一. SDTM 与 ADaM 在肿瘤临床试验中的应用 [D]. 南京: 南京医科大学, 2020.
- [14] CDISC. ADaMv2.1 | CDISC[EB/OL]. (2023-12-14)[2023-12-14]. <https://www.cdisc.org/standards/foundational/adam/adam-v2-1>.
- [15] 沈健. ADaM 应用于临床试验的研究与探讨 [D]. 南京: 东南大学, 2017.
- [16] Sato G, Matsumoto I, Watanabe M, et al. Qualitative analysis of actual standard for exchange of nonclinical data (SEND) datasets for data domains: proposition from japan pharmaceutical manufacturers association SEND taskforce team on standardization of nonclinical data[J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2021, 122: 104919.
- [17] 谢鸿韵. 基于 XML 的数据交换在分布式 WEB 系统中的应用研究 [J]. 通讯世界, 2018(7): 31-32.
- [18] 齐惠颖,郭建光. 基于 CDISC 标准的多源临床研究数据整合关

键技术与实现 [J]. 数据分析与知识发现, 2018, 2(5): 88 – 93.

[19] CDISC. LAB v1.0. 1 | CDISC[EB/OL]. (2004 – 04 – 14)[2022 – 11 – 09]. <https://www.cdisc.org/standards/foundational/lab/lab-v1-0-1>.

[20] 李庚, 温泽淮. CDISC COVID-19 治疗领域标准用户指南及其相关标准解读 [J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(11): 1358 – 1364.

[21] 李庚, 温泽淮. CDISC 治疗领域标准提高临床研究效率 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(6): 682 – 687.

[22] CDISC. Controlled terminology | CDISC[EB/OL]. (2023 – 12 – 14)[2023 – 12 – 14]. <https://www.cdisc.org/standards/terminology/controlled-terminology>.

[23] 李庚, 李晓彦, 温泽淮. 临床数据交换标准协会标准在中医药临床研究病例报告表设计中的应用 [J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(1): 138 – 141.

[24] 李为, 沈丽宁, 兰富强, 等. HL7 RIM 和 openEHR 模型对比分析 [J]. 中国卫生信息管理杂志, 2018, 15(6): 709 – 714.

[25] 文天才, 何丽云, 刘保延. BRIDG 模型: 医疗信息与临床研究信息交换的桥梁 [J]. 中国数字医学, 2010, 5(8): 55 – 57,79.

[26] FDA. Providing Regulatory Submissions Electronic Format Certain Human Pharmaceutical Product Applications[EB/OL]. (2023 – 12 – 12)[2023 – 12 – 14]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/providing-regulatory-submissions-electronic-format-certain-human-pharmaceutical-product-applications>.

[27] PMDA. New Drug Review with Electronic Data | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency[EB/OL]. (2023 – 10 – 03)[2023 – 12 – 14]. <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/0002.html>.

[28] PRWeb. Roche, Medivation, Santen and Biomarin Will Discuss CDISC Implementation Challenges at the Next Silicon Valley BioTalks[EB/OL]. (2023 – 11 – 19)[2023 – 12 – 14]. https://www.prweb.com/releases/roche_medivation_santen_and_biomarin_will_discuss_cdisc_implementation_challenges_at_the_next_silicon_valley_biotalks/prweb11116066.htm.

[29] Johnson and Johnson. Johnson & Johnson | CDISC[EB/OL]. (2023 – 12 – 14)[2023 – 12 – 14]. <https://www.cdisc.org/company/johnson-johnson>.

[30] Pfizer. Pfizer - CDS - CDISC for Newcomers[EB/OL]. (2023 – 12-14)[2023-12-14].<https://learnstore.cdisc.org/product?catalog=Pfizer-CDS-CDISC-for-NewcomersEELAh>.

[31] CERTARA. Pinnacle 21 enterprise CDISC software | CERTARA [EB/OL]. (2023 – 12 – 14)[2023 – 12 – 14]. <https://www.certara.com/pinnacle-21-enterprise-software/>.

[32] XML4Pharma. CDISC related software offerings[EB/OL]. (2019 – 03 – 31)[2022 – 11 – 09]. http://www.xml4pharma.com/CDISC_Products/index.html.

[33] CDISC. CDISC teams up with Microsoft to develop open-source software for the clinical research community | CDISC[EB/OL]. (2021 – 06 – 01)[2022 – 11 – 09]. <https://www.cdisc.org/news/cdisc-teams-microsoft-develop-open-source-software-clinical-research-community>.

[34] 李庚, 李晓彦, 温泽淮. 国际临床数据交换标准协会标准在电子数据采集系统中的应用研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(2): 332 – 338.

[35] 王雅倩, 杨悦. CDISC 标准与临床试验数据标准化 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(12): 296 – 297.

[36] Pinnacle 21. Preparing CDISC Submissions for China’s NMPA [Updated] | Pinnacle 21[EB/OL]. (2023 – 09 – 13)[2023 – 09 – 13]. <https://www.pinnacle21.com/blog/preparing-cdisc-submissions-chinas-nmpa>.

[37] 国家药监局, 国家卫生健康委. 国家药监局 国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告 [J]. 中华人民共和国国务院公报, 2020(19): 65 – 86.

[38] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《药物临床试验数据递交指导原则 (试行)》的通告 (2020 年第 16 号)[EB/OL]. (2020 – 07 – 20)[2023 – 05 – 22]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200720171201514.html>.

[39] 王崇旭. 临床试验数据管理电子化和 CDISC 数据自动化的实现 [D]. 南京: 东南大学, 2018.

[40] 赖俊恺, 王斌, 姚晨, 等. 从真实世界数据到临床研究数据的标准转化研究 [J]. 中国食品药品监管, 2021(11): 39 – 46.

[41] 陆芳, 李庆娜, 赵阳, 等. 中药新药临床研究数据管理应用 CDISC 标准的初步探讨 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(1): 9 – 14.

[42] 李庆娜, 唐旭东, 陆芳, 等. CDISC 治疗领域及冠心病心绞痛中医药治疗领域数据标准的开发 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(2): 10 – 14.