

· 新型冠状病毒肺炎疫情防控 ·

疫苗人体挑战试验的发展与展望

韩冰峰¹ 黄宁华¹ 陈林一¹ 赵天朔¹ 刘翰谕¹ 张思慧¹ 王宇¹ 郑徽^{1,2} 刘贝¹
王超¹ 刘雅琼¹ 卢庆彬¹ 崔富强¹

¹北京大学公共卫生学院 100191; ²中国疾病预防控制中心免疫规划中心, 北京 100050

通信作者: 崔富强, Email: cuifuq@126.com

【摘要】 人体挑战试验是指让人类志愿者有意感染病原体的试验, 作为测试候选预防或治疗药物效果的方法。在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)大流行期间, 疫苗人体挑战试验因其较临床试验显著的优势而引起人们的关注。本文介绍了人体挑战试验的概念、发展、应用, 人体挑战试验进行疫苗评估的优势和局限性, 以及在中国未来开展新型冠状病毒疫苗人体挑战试验的考虑。

【关键词】 人体挑战试验; 疫苗; 新型冠状病毒肺炎

Development and outlook on human challenge trial of vaccine

Han Bingfeng¹, Huang Ninghua¹, Chen Linyi¹, Zhao Tianshuo¹, Liu Hanyu¹, Zhang Sihui¹, Wang Yu¹, Zheng Hui^{1,2}, Liu Bei¹, Wang Chao¹, Liu Yaqiong¹, Lu Qingbin¹, Cui Fuqiang¹

¹School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; ²National Immunization Program, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China

Corresponding author: Cui Fuqiang, Email: cuifuq@126.com

【Abstract】 Human challenge trial (HCT) is a test in which human volunteers are intentionally infected with pathogens in order to evaluate the efficacy of candidate preventive or therapeutic drugs. During the COVID-19 pandemic, the HCT of vaccines has aroused people's attention due to its significant advantages over clinical trial. This paper introduces the concept, development and application of HCT, the advantages and limitations of HCT for vaccine evaluation, and the consideration of future HCT of COVID-19 vaccine in China.

【Key words】 Human challenge trial; Vaccine; COVID-19

人体挑战试验(human challenge trials)也称为受控人类感染试验模型(controlled human infection modelling),是指让人类志愿者故意感染病毒、寄生虫、细菌或真菌等致病菌株,用于研究特定传染源的发病机制、传播和病程,并测试候选预防或治疗药物的效果^[1]。疫苗人体挑战试验的一般做法是在可控的环境中,两组健康志愿者,一组接种所测试疫苗,一组接种安慰剂。在特定时间(抗体产生)之后再给志愿者接种特定计量的药品生产质量管理规范(GMP)标准下的非减毒毒株让志愿者染病,并全程监测疾病的病程来观察疫苗的效果和安全

性^[2]。人体挑战研究在西方有很久的历史,针对人类的挑战研究已对约15种主要病原体的疫苗进行了快速测试评估,共有约30万名无严重不良反应的参与者,为预防霍乱、伤寒、季节性流感和其他类型感染的疫苗研发做出了贡献。除了疫苗,越来越多的抗病毒、单克隆抗体或免疫调节剂新产品的研发过程都曾经采用过此研究。国际上很多疫苗和制药企业例如辉瑞公司、比利时杨森制药有限公司、葛兰素史克(GSK)、默克集团(Merck KGaA)、福泰制药公司(Vertex Pharmaceuticals Incorporated)、吉利德科学公司(Gilead Sciences)都曾使用过人体

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210506-00368

收稿日期 2021-05-06 本文编辑 万玉立

引用本文: 韩冰峰, 黄宁华, 陈林一, 等. 疫苗人体挑战试验的发展与展望[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(8): 1371-1375. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210506-00368.



挑战研究。在目前的中文综述中,胡倩倩等^[3]对人体挑战试验应用于疫苗研发进行了一些思考,本文主要介绍人体挑战试验的发展历程,用于疫苗评估的优势和局限性,以及在中国未来开展新型冠状病毒疫苗人体挑战试验的考虑。

1. 疫苗人体挑战试验的发展:

1796年,英国内科专家 Edward Jenner 给 8 岁的 James Phipps 接种了牛痘,牛痘病毒是一种与天花病毒相关但毒性远小于天花的病毒,随后 Edward Jenner 将 James Phipps 暴露在天花病毒下,证明接种牛痘可以防止天花感染^[4]。虽然在现在的标准下 Edward Jenner 的做法可能被认为是不道德的,但他的人体挑战试验催生了疫苗学领域,促使了能够根除天花的疫苗出现^[5]。

19 世纪末,在探究黄热病传染源的试验中,研究者让蚊子叮咬黄热病患者,几天后再让蚊子叮咬一名没有免疫力的个体。在早期尝试用这种方法感染 11 名非免疫志愿者的过程中,有 9 名志愿者没有感染,但有 2 名志愿者得了黄热病^[6]。

20 世纪 40 年代,美国和英国首次系统地使用人类挑战试验研究了病毒性肝炎^[7-10]、疟疾^[11-12]、普通感冒^[13-14]等疾病,对疾病临床病程和实验室特征有了深入了解,从而确定控制每种疾病传播的策略,并阐明自然免疫的情况,这是一系列具有里程碑意义的研究。

在疫苗开发方面,人体挑战试验曾被应用于霍乱、疟疾、登革热、伤寒等疫苗的评估,寨卡病毒早期研究及其疫苗评估都有考虑人体挑战试验的方法。美国开展了一项关于口服霍乱活疫苗疫苗效力的随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究,因为 O 血型的人更容易患上更严重的霍乱腹泻,所以 85 名年龄 18~40 岁的志愿者以随机、双盲方式分为了 4 组(O 血型接受疫苗、O 血型接受安慰剂、非 O 血型接受疫苗、非 O 血型接受安慰剂),然后接触了野生型埃尔托生物型霍乱弧菌(Inaba 血清型),人体挑战试验结果发现 23 名接受安慰剂的志愿者中有 9 名(39%)和 28 名疫苗接种者中有 1 名(4%)患上了中度或重度霍乱,证实了这种疫苗可以成为预防旅行者感染霍乱的安全有效工具^[15]。2016 年经美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市的霍乱疫苗也是采用人体挑战研究方法开发的^[16]。

在过去的几十年里,控制疟疾感染的人类挑战性研究已经招募了大约 2 000 名参与者,没有发生严重的不良事件或住院治疗^[17-18]。为了评估新型

重组疟疾疫苗(GMZ2)的效力,研究者对 50 名健康成年男性志愿者使用了标准化的控制人类疟疾感染(CHMI)方法进行了一项随机、对照、双盲、单中心、I 期试验,结果证实了该疫苗具有良好的耐受性和免疫原性,也说明了人类挑战试验可以成为在非洲验证疟疾疫苗的有效新工具,目前该疫苗已获得欧洲药物管理局的批准^[19]。另一项疟疾疫苗的 II 期试验中,55 名成年人随机分为两组,分别在 0、1、2 个月时接种 1 剂疟疾 Ad35.CS.01 疫苗和 2 剂疟疾 RTS, S/AS01 疫苗 (ARR 组) 或 3 剂 RTS, S/AS01 疫苗 (RRR 组),通过 5 种疟原虫的叮咬来进行 CHMI 试验,25 名 ARR 组接种者中有 14 例(56.0%)发生了疟疾,21 名 RRR 组接种者中有 10 例(47.6%)发生了疟疾,12 名对照者全部(100%)发生了疟疾^[20]。目前这款疟疾疫苗(RTS, S/AS01)正在非洲 3 个国家部署^[21]。

2013 年 6 月,研究者使用减毒的登革病毒感染了接种登革热疫苗(TV003)和接种安慰剂的志愿者^[22]。接种疫苗的 21 名志愿者都得到了保护,均未出现病毒血症或任何其他感染迹象,而接种安慰剂的 20 名志愿者均出现病毒血症,16 人(80%)出现轻度皮疹,4 人(20%)在病毒感染后白细胞计数暂时下降^[23]。

2015~2016 年,112 名 18~60 岁志愿者被纳入伤寒疫苗的单中心、随机对照、IIb 期研究,参与者被随机分配(1:1:1)接受单一剂量两种伤寒疫苗组和对照组,接种后约 1 个月参与者接受口服野生型菌株 S 型伤寒沙门菌,两个伤寒疫苗组中分别有 35%(13/37)和 37%(13/35)的接种者被诊断为伤寒感染,对照组 31 名参与者中有 24 例(77%)被诊断为伤寒感染,当使用严格控制的伤寒感染模型进行评估时,两种伤寒疫苗均可显著减少伤寒病例^[24]。

2015 年,寨卡病毒成为巴西等国的重大公共卫生威胁。WHO 于 2016 年 11 月宣布进入寨卡病毒紧急状态,表明寨卡病毒在未来几年很可能是一个持续的公共卫生威胁^[25]。2016 年,研究人员提议进行人体挑战试验,让健康志愿者有意接触寨卡病毒,为进一步了解寨卡病毒感染的早期阶段并检测疫苗是否能预防寨卡病毒感染提供证据^[26]。经过广泛的审议后,2017 年 2 月伦理专家小组发布了一个初步的伦理框架,现有条件下排除了进行寨卡病毒人体挑战试验的可能性^[27]。

2. 疫苗人体挑战试验的优势和局限性:

人体挑战试验的优势:①突破细胞模型和动物

模型的局限性。在细胞模型中,诱导的细胞不能完全模拟真实的细胞,且有时分化条件复杂,供体变异性高^[28]。动物的传染病特征和免疫反应与人类有一定差异^[29],动物模型转换为人类模型存在难度和风险。人体挑战试验可以弥补细胞和动物模型的不足,获得人类传染病和免疫反应的信息,在研究早期可获得有价值的数据。②更快地获得研究数据。传统Ⅲ期临床试验通常需要 1~2 年的时间甚至更长,人体挑战试验在隔离病房和实验室中模拟病毒传播,只需 2~4 个月即可完成研究,可用于快速准确的决策是否进行后续的研究。③所需样本量小。人体挑战试验的参与者可能会受到最大程度的病毒攻击,因此需要的受试者数量要少得多。Ⅲ期临床试验需要约 3 000 人的短期安全性数据可以满足疫苗紧急使用审评要求^[30]。相比之下,在 WHO 咨询小组起草的 COVID-19 人体挑战试验指南中,如果候选疫苗的有效性在 65% 左右,攻击感染风险在 70% 左右,那么估计每个试验组只需要 28 名志愿者^[31]。④减小Ⅲ期临床试验的压力。人体挑战试验可以提供比传统Ⅰ期安全性研究更有价值的数据集,部分数据已经可以直接用作佐证后续Ⅱ期、Ⅲ期临床试验有效性的数据。由于疫苗保护效果往往在大型Ⅲ期临床试验之前无法评估,因此使用人体挑战试验来测试保护效果可能会更快地将疫苗推向市场,同时确保将最有希望的预防方法提供给更大的人群。⑤研究过程可控。人体挑战研究不受实验地点发病率限制,而且过程完全可控。人体挑战的有效性数据配合Ⅲ期短期安全性数据可以满足疫苗紧急使用审评要求,可使疫苗提早获批以满足紧急接种需求。⑥有助于疫苗开发和研究。它们可以用来比较不同疫苗的有效性,并帮助快速从目前正在研制的几十种疫苗中筛选出最有希望的二代候选疫苗。挑战性研究也有助于回答未知问题,比如疫苗是完全阻止感染,还是仅仅防止人们生病^[32]。

人体挑战试验的局限性:①伦理道德问题依然是人体挑战试验引起关注的重点。历史上,塔斯克吉梅毒研究等很多惨无人道的例子让人体试验的道德问题显得更为突出^[33]。以新型冠状病毒疫苗的开发为例,由于 COVID-19 的严重性以及缺乏特效治愈药物,许多科学家仍然认为,使用人体挑战试验开发新型冠状病毒疫苗是不道德的^[34]。②人体挑战试验无法提供有关药物或疫苗安全的充分数据。Spinola 等^[35]指出,在进行挑战试验之后,还

应进行安慰剂对照安全研究,因为一旦疫苗在许可上市后出现重大的安全问题,那么将对疫苗接种信心造成不良影响,反而不利于疫苗推广。③对高危人群不具代表性的问题。志愿者一般是健康的青年人,其数据一般不能外推到儿童、老年人和罹患各种疾病的人群。不过,可以补充免疫桥接试验将针对原始研究年龄组人群的安全性结果外推到其他年龄组人群^[36]。

3. 疫苗人体挑战试验的展望:

面对 COVID-19 全球大流行,为了进一步加快新型冠状病毒疫苗的研发,美国众议院 35 名议员于 2020 年 4 月呼吁美国监管机构允许对新型冠状病毒疫苗进行人体挑战试验^[37]。WHO 在 2020 年 5 月发布了指南,支持对新型冠状病毒疫苗进行人体挑战试验并列出了其所要满足的 8 个条件^[38],其中包括强有力的科学依据、风险获益的平衡、充分协商研判、各方密切协调、符合最高伦理标准、限制选择参与者和最小化风险、独立委员会审查、严格的知情同意。2020 年 7 月,包括 15 位诺贝尔奖获得者在内的 177 位著名科学家建议按照 GMP 标准立即开始生产未减毒的新型冠状病毒并倡导进行人体挑战试验^[39],他们强调了需要在试验时注重平衡风险和利益、尊重志愿者的自主性,疫苗开发和试验过程要完全透明,试验参与者要多样化,这样才能为生产广泛有效和普遍可用的疫苗提供良好基础。

伦理委员会于 2021 年 2 月 17 日批准之后,英国 hVIVO 公司开始了新型冠状病毒疫苗人体挑战试验。研究对象的纳入条件包括年龄在 18~30 岁之间、新型冠状病毒血清阴性、女性尿妊娠试验阴性、健康状况良好,还要使用 QCOVID 工具,判断研究对象的 COVID-19 相关的死亡绝对风险 $<1/250\,000$ (0.000 4%), COVID-19 相关的住院绝对风险 $<1/5\,000$ (0.02%)^[40]。该研究将为 90 名年龄在 18~30 岁之间的志愿者接种疫苗,以确定在安全可控的环境中引起新型冠状病毒感染所需的最合适的病毒剂量。前三名志愿者目前已顺利完成参与研究的隔离阶段,已无安全隐患并出院,随后将继续进行为期一年的随访和监测^[41]。据一家线上招募人体挑战试验参与者的非盈利组织统计,目前全球有 166 个国家超过 38 000 名志愿者对新型冠状病毒疫苗人体挑战试验感兴趣并提交了个人信息^[42]。

从 20 世纪 40 年代开始,美国、英国等国多次开

展药物或者疫苗的人体挑战试验,伦理评估和试验流程较为完善。以英国为例,英国国家医疗服务系统(NHS)建立了一个由来自英国各地有经验的成员组成的研究伦理委员会来应对所有有关人体挑战试验的审批,委员会的一些成员有着丰富的审查人体挑战试验的经验^[43]。在美国,疫苗人体挑战试验不仅要得到FDA的批准,还要通过伦理审查委员会的评估。目前,针对新型冠状病毒疫苗的人体挑战试验,美国生物伦理学界和生物医学界还没有形成共识。而中国还从未进行过类似的试验,在《药品管理法》和《疫苗管理法》中还没有可开展人体挑战临床试验的法条规定,国家药品监督管理部门也未颁布明确可行的人体挑战试验伦理审查规范。

中国有必要全面了解和评估疫苗人体挑战试验及应用。虽然目前已经有多种新型冠状病毒疫苗在中国获批上市,但是新型冠状病毒在不断变异,现有疫苗能否对变异病毒具有保护效果仍需进行临床研究。如果实施人体挑战试验则可以发挥其时间短、样本量少、过程可控的优势,大大节约人力、时间和经济成本,也易被国际认可。在中国,新型冠状病毒疫苗人体挑战试验可以①缩短评估先前批准的疫苗保护率的时间;②快速检测被批准的疫苗是否能保护人们免受新型冠状病毒感染;③加速新型冠状病毒疫苗的测试和开发,包括预防无症状新型冠状病毒感染的疫苗;④更好地辨别免疫应答之间的相关性,包括IgA和IgG抗体以及T淋巴细胞免疫应答;⑤预测新型冠状病毒疫苗诱导免疫的持续时间,这有助于决定新型冠状病毒疫苗增强剂次的时间以维持人群免疫屏障^[44]。在中国实施新型冠状病毒疫苗的人体挑战试验应充分考虑安全的条件。人体挑战试验参与者应为健康的年轻人(20~29岁),因为在中国,20~29岁新型冠状病毒感染者的估计病死率为0.03%,比总体感染患者的病死率(0.657%)低95%左右^[45-46]。

为了进一步评估人体挑战试验对加速疫苗开发的潜力,建议在中国召集一个专家组,包括具有其他病原体人体挑战研究经验的专家、监管机构、疫苗试验人员、伦理学家、潜在参与者和相关资助机构,计划是否开展以及如何以合乎道德的方式推进这类研究。

值得注意的是,未来实施人体挑战试验时,需要考虑人体挑战试验模型的标准化,选择合理的临床终点并全程密切监测。同时进行全面的免疫学

指标监测,后期拓展进行扩大规模的安全性研究,以及额外的上市后研究包括特殊人群(例如儿童、孕妇、免疫功能低下的人群)接种之前进行安全性评价。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Kalil JA, Halperin SA, Langley JM. Human challenge studies: a review of adequacy of reporting methods and results[J]. *Future Microbiol*, 2012, 7(4): 481-495. DOI: 10.2217/fmb.12.15.
- [2] WHO. Human Challenge Trials for Vaccine Development: regulatory considerations[EB/OL]. (2016-10-21) [2021-04-28]. https://www.who.int/biologicals/expert_committee/Human_challenge_Trials_IK_final.pdf.
- [3] 胡倩倩, 张倩, 李媛秋, 等. 人体挑战试验应用于疫苗研发的思考[J]. *中国疫苗和免疫*, 2021, 27(2): 221-225. DOI: 10.19914/j.cjvi.2021036.
- [4] Hu QQ, Zhang Q, Li YQ, et al. Human challenge trials: considerations for vaccine development[J]. *Chin J Vacc Immun*, 2021, 27(2): 221-225. DOI: 10.19914/j. cjvi. 2021036.
- [5] Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination[J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2005, 18(1): 21-25. DOI:10.1080/08998280.2005.11928028.
- [6] Bamberg B, Selgelid M, Weijer C, et al. Ethical criteria for human challenge studies in infectious diseases[J]. *Public Health Ethics*, 2016, 9(1): 92-103. DOI: 10.1093/phe/phv026.
- [7] Clements AN, Harbach RE. History of the discovery of the mode of transmission of yellow fever virus[J]. *J Vector Ecol*, 2017, 42(2): 208-222. DOI:10.1111/jvec.12261.
- [8] Findlay GM, Martin NH. Jaundice following yellow-fever immunisation: transmission by intranasal instillation[J]. *Lancet*, 1943, 241(6248): 678-680. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)42371-8.
- [9] Neefe JR, Gellis SS, Stokes J. Homologous Serum Hepatitis and Infectious (Epidemic) hepatitis: studies in volunteers bearing on immunological and other characteristics of the etiological agents[J]. *Am J Med*, 1946, 1(1): 3-22. DOI: 10.1016/0002-9343(46)90017-4.
- [10] Paul JR, Havens WP, Sabin AB, et al. Transmission experiments in serum jaundice and infectious hepatitis[J]. *JAMA*, 1945, 128(13): 911-915. DOI: 10.1001/jama. 1945. 02860300001001.
- [11] Neefe JR, Stokes J, Reinhold JG. Oral administration to volunteers of feces from patients with homologous serum hepatitis and infectious (Epidemic) Hepatitis[J]. *Am J Med Sci*, 1945, 210(1): 29-32. DOI: 10.1097/00000441-194507000-00003.
- [12] Manson P. Experimental proof of the mosquito-malaria theory 1900[J]. *Yale J Biol Med*, 2002, 75(2): 107-112.
- [13] Fairley BNH. Sidelights on malaria in man obtained by subinoculation experiments[J]. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1947, 40(5): 621-676. DOI: 10.1016/0035-9203(47) 90025-4.
- [14] Commission on Respiratory Diseases. The transmission of primary atypical pneumonia to human volunteers[J]. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 1946, 79(2): 97-108.
- [15] Jackson GG. The medical-research council common cold unit, Harvard-hospital, Salisbury, Wilts, England[J]. *Rev Infect Dis*, 1989, 11(6): 1020-1021. DOI: 10.1093/clinids/ 11.6.1020.
- [16] Tacket CO, Cohen MB, Wasserman SS, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentered trial of the efficacy of a single dose of live oral cholera vaccine

- CVD 103-HgR in preventing cholera following challenge with *Vibrio cholerae* O1 El Tor Inaba three months after vaccination[J]. Infect Immun, 1999, 67(12): 6341-6345. DOI:10.1128/IAI.67.12.6341-6345.1999.
- [16] FDA. FDA approves vaccine to prevent cholera for travelers[EB/OL]. (2016-06-10) [2021-04-28]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-vaccine-prevent-cholera-travelers>.
 - [17] Roestenberg M, Hoogerwerf MA, Ferreira DM, et al. Experimental infection of human volunteers[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(10): e312-322. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30177-4.
 - [18] Spring M, Polhemus M, Ockenhouse C. Controlled human malaria infection[J]. J Infect Dis, 2014, 209 Suppl 2: S40-45. DOI:10.1093/infdis/jiu063.
 - [19] Dejon-Agobe JC, Ateba-Ngoa U, Lalremruata A, et al. Controlled human malaria infection of healthy adults with lifelong malaria exposure to assess safety, immunogenicity, and efficacy of the asexual blood stage Malaria vaccine candidate GMZ2[J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(8):1377-1384. DOI:10.1093/cid/ciy1087.
 - [20] Ockenhouse CF, Regules J, Tosh D, et al. Ad35.CS.01-RTS, S/AS01 heterologous prime boost vaccine efficacy against sporozoite challenge in healthy malaria-naïve adults[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0131571. DOI: 10.1371/journal.pone.0131571.
 - [21] Suscovich TJ, Fallon JK, Das J, et al. Mapping functional humoral correlates of protection against malaria challenge following RTS, S/AS01 vaccination[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(553): eabb4757. DOI: 10.1126/scitranslmed.abb4757.
 - [22] National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Experimental dengue vaccine protects all recipients in virus challenge study—vaccine developed by NIH and FDA scientists[EB/OL]. (2016-03-16) [2021-04-14]. <https://www.niaid.nih.gov/news-events/experimental-dengue-vaccine-protects-all-recipients-virus-challenge-study>.
 - [23] Kirkpatrick BD, Whitehead SS, Pierce KK, et al. The live attenuated dengue vaccine TV003 elicits complete protection against dengue in a human challenge model[J]. Sci Transl Med, 2016, 8(330): 330ra36. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf1517.
 - [24] Jin CLN, Gibani MM, Moore M, et al. Efficacy and immunogenicity of a Vi-tetanus toxoid conjugate vaccine in the prevention of typhoid fever using a controlled human infection model of *Salmonella* Typhi: a randomised controlled, phase 2b trial[J]. Lancet, 2017, 390(10111): 2472-2480. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32149-9.
 - [25] WHO. Fifth meeting of the Emergency Committee under the International Health Regulations (2005) regarding microcephaly, other neurological disorders and Zika virus [EB/OL]. (2016-11-18) [2021-04-14]. <https://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/zika-fifth-ec/en/>.
 - [26] Palacios R, Shah SK. When could human challenge trials be deployed to combat emerging infectious diseases? Lessons from the case of a Zika virus human challenge trial[J]. Trials, 2019, 20 Suppl 2: 702. DOI: 10.1186/s13063-019-3843-0.
 - [27] Shah SK, Lyster AD, Lynch HF, McCutchan F, Miller F. Ethical considerations for Zika virus human challenge trials [EB/OL]. (2017-02) [2021-04-14]. <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/EthicsZikaHumanChallengeStudiesReport2017.pdf>.
 - [28] Hu JM, Lin YY, Chen PJ, et al. Cell and animal models for studying hepatitis B virus infection and drug development [J]. Gastroenterology, 2019, 156(2): 338-354. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.06.093.
 - [29] Käser T. Swine as biomedical animal model for T-cell research—Success and potential for transmittable and non-transmittable human diseases[J]. Mol Immunol, 2021, 135:95-115. DOI:10.1016/j.molimm.2021.04.004.
 - [30] FDA. Emergency use authorization for vaccines explained [EB/OL]. (2020-11-20) [2021-04-28]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/emergency-use-authorization-vaccines-explained>.
 - [31] WHO. Feasibility, potential value and limitations of establishing a closely monitored challenge model of experimental COVID-19 infection and illness in healthy young adult volunteers[EB/OL]. (2020-12-02) [2021-04-20]. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/blueprint-feasibility-potential-value-limitations-draft-pdf>.
 - [32] Cornwall W. New challenges emerge for planned human challenge trials[J]. Science, 2020, 370(6521): 1150. DOI: 10.1126/science.370.6521.1150.
 - [33] Sallia B, Olaiya V. Historical perspectives on ethical and regulatory aspects of human participants research: implications for oncology clinical trials in Africa[J]. JCO Glob Oncol, 2020, 6:959-965. DOI:10.1200/JGO.19.00196.
 - [34] Kahn JP, Henry LM, Mastroianni AC, et al. Opinion: for now, it's unethical to use human challenge studies for SARS-CoV-2 vaccine development[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(46): 28538-28542. DOI: 10.1073/pnas.2021189117.
 - [35] Spinola SM, Zimet GD, Ott MA, et al. Human challenge studies are unlikely to accelerate coronavirus vaccine licensure due to ethical and practical issues[J]. J Infect Dis, 2020, 222(9): 1572-1574. DOI: 10.1093/infdis/jiaa457.
 - [36] Eyal N, Lipsitch M, Smith PG. Human challenge studies to accelerate coronavirus vaccine licensure[J]. J Infect Dis, 2020, 221(11):1752-1756. DOI:10.1093/infdis/jiaa152.
 - [37] 35 members of the House of Representatives. Congress of the United States[EB/OL]. (2020-04-20) [2021-04-24]. https://foster.house.gov/sites/foster.house.gov/files/2020.04.20_Ltr%20to%20HHS%20%20FDA%20on%20Rapid%20Vaccine%20Deployment%20for%20COVID-19%20-%20Signed.pdf.
 - [38] WHO. Key criteria for the ethical acceptability of COVID-19 human challenge studies[EB/OL]. (2020-05-06) [2021-04-28]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331976/WHO-2019-nCoV-Ethics_criteria-2020.1-eng.pdf?ua=1.
 - [39] US: Challenge trials for COVID-19[EB/OL]. (2020-07-15) [2021-04-24]. <https://www.1daysooner.org/us-open-letter>.
 - [40] Imperial College London. COVID-19 SARS-CoV-2 screening protocol[EB/OL]. (2021-02-11) [2021-04-24]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04740320>.
 - [41] Open Orphan. COVID-19 Human Challenge Programme update[EB/OL]. (2021-03-25) [2021-04-25]. https://otp.tools.investis.com/clients/uk/open_orphan/rns/regulatory-story.aspx?newsid=1463657.
 - [42] 1Day Sooner. 1 day volunteers from around the world[EB/OL]. (2021-05-31) [2021-05-31]. <https://www.1daysooner.org/>.
 - [43] Health Research Authority. COVID-19 human infection challenge vaccine studies[EB/OL]. (2020-11-05) [2021-06-04]. <https://www.hra.nhs.uk/about-us/news-updates/covid-19-human-infection-challenge-vaccine-studies/>.
 - [44] Su S, Shao YM, Jiang SB. Human challenge trials to assess the efficacy of currently approved COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 variants[J]. Emerg Microbes Infect, 2021, 10(1): 439-441. DOI: 10.1080/22221751.2021.1896956.
 - [45] Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(6):669-677. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30243-7.
 - [46] Plotkin SA, Caplan A. Extraordinary diseases require extraordinary solutions[J]. Vaccine, 2020, 38(24): 3987-3988. DOI:10.1016/j.vaccine.2020.04.039.