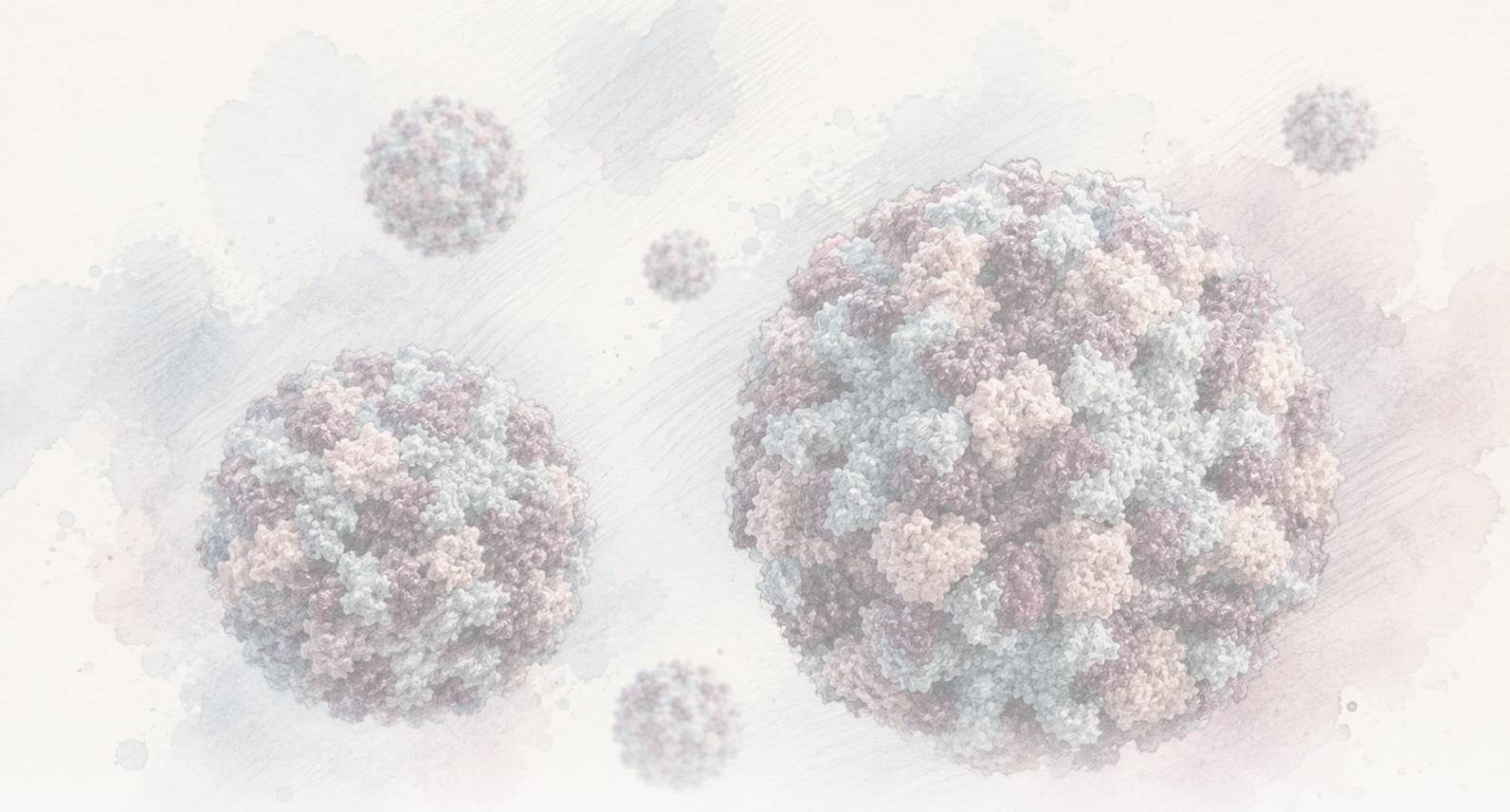




The CLEAN PAPER

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

一种口服诺如病毒疫苗在挑战试验中减少感染——但未达到临床终点

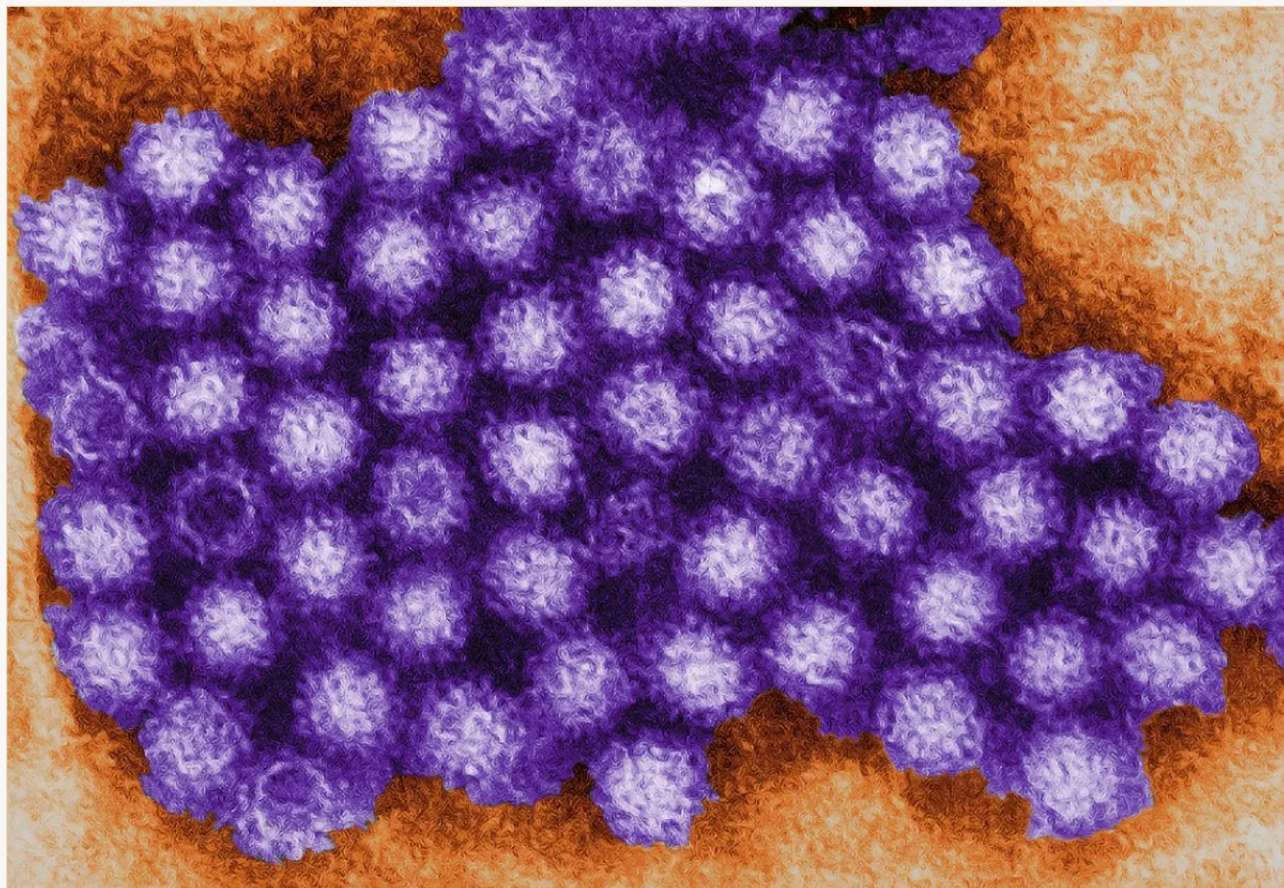
一项 2b 期人体挑战研究测试了一种针对 *GI.1* 诺如病毒的口服片剂疫苗。接受挑战后，接种疫苗的成年人出现 *qPCR* 可检出感染的比例较低，产生了黏膜免疫反应，并在部分时间点排出较少的病毒 *RNA*。但预先设定的临床胃肠炎终点没有达到；试验在健康成年人中采用受控高剂量挑战，也没有测量真实世界的传播，或对目前占主导地位的 *GII.4* 基因型的保护效果。这是迈向诺如病毒疫苗的可喜一步，不是疫苗已经问世的证明。

Written by Cinzia Vaglio · Cross-checked by Lucio Vaglio · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso
· AI-assisted, human-reviewed

Paper: *An oral norovirus vaccine generates mucosal immunity and reduces viral shedding in a phase 2 placebo-controlled challenge study*, Becca A. Flitter, Joshua Gillard, Susan N. Greco, Maria D. Apkarian, Nick P. D'Amato, Lam Quynh Nguyen, Elena D. Neuhaus, Darreann Carmela M. Hailey, Marcela F. Pasetti, Mallory Shriver, Christina Quigley, Robert W. Frencik Jr., Lisa C. Lindesmith, Ralph S. Baric, Lee-Jen Wei, Sean N. Tucker & James F. Cummings, *Science Translational Medicine* (2025)
· DOI: [10.1126/scitranslmed.adh9906](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adh9906)

人体挑战试验是一条有用的捷径，却不是终点

人们通常是在一种突如其来、令人痛苦的胃肠疾病中遇到诺如病毒：呕吐、腹泻、痉挛，以及数日的剧烈不适。它很容易在共享空气、物体表面、卫生间、食物和照护的场所传播——学校、养老院、医院、军事基地、托儿中心。至今仍没有获批的诺如病毒疫苗。



经数字着色的美国疾控中心诺如病毒病毒粒子透射电子显微镜图像。本文讨论的研究以受控 GI.1 诺如病毒挑战，测试了一种口服候选疫苗。

CDC / Charles D. Humphrey Public domain

正因如此，这项研究确实很有意思。作者在一项随机、安慰剂对照的人体挑战试验中，测试了口服片剂疫苗 VXA-GI.1-NN。成年人接种疫苗后，被有意暴露于 GI.1 诺如病毒。疫苗减少了 qPCR 可检出的感染，引发全身和黏膜免疫反应，并在部分时间点降低了粪便和呕吐物中的病毒 RNA。

在人体挑战试验中，暴露并非偶然发生。健康志愿者接种疫苗或接受安慰剂，随后在受控环境中被有意给予一定剂量的病原体。这种设计可以迅速揭示信号，却不同于观察疫苗在普通疫情暴发中的实际表现。

但这并不是“诺如病毒疫苗已经问世”那种标题。结果的范围更窄，也更有用：在受控的 2b 期挑战模型中，一种口服候选疫苗显示出显著的感染信号和可能的保护相关指标，却没有达到预先设定的临床胃肠炎终点。它没有证明真实世界中的保护效果；疫苗组的临床诺如病毒胃肠炎病例较少，但差异的不确定性太大，不能算作明确的临床结果。研究也没有测试近几十年来占主导地位的基因型。

这个区别很重要。挑战研究可以比现场试验更快地揭示信号，也能帮助开发人员了解哪些免疫标志物与保护相关。但它不能替代疫苗获批并大规模用于人群之前所需的更严格证据。

The primary clinical endpoint comes first

The trial showed a promising infection signal, not a vaccine-arrived result.

PRIMARY
NOT MET

Norovirus gastroenteritis

44.7% vaccine vs 56.9% placebo; $P = 0.178$

Clinical endpoint: symptoms + qPCR infection

SIGNAL
SIGNIFICANT

qPCR-detectable infection

57.1% vaccine vs 81.5% placebo; $P = 0.003$

Broader measure: viral RNA detected by qPCR

FUTURE
GUIDANCE

Candidate correlates

Fecal IgA + serum blocking antibody predict infection status

Useful for later trials; not licensure evidence

供审阅的幻灯片草稿：预先设定的临床胃肠炎终点居于首位，但未达到；qPCR 感染信号显著，却是一个范围更宽的指标；免疫保护相关指标为未来试验提供路径，并不能证明疫苗已经可供使用。

The Clean Paper CC BY 4.0

作者做了什么

团队在 18 至 49 岁的健康成年人中开展了一项单中心、双盲、随机、安慰剂对照的 2b 期研究。参与者被随机分配接受口服片剂疫苗 VXA-G1.1-NN 或安慰剂。

研究共纳入 **165 人**：疫苗组 86 人，安慰剂组 79 人。接种后，**141 名参与者**经口接受了活 GI.1 诺如病毒挑战：疫苗组 76 人，安慰剂组 65 人。

试验围绕两个相互关联的问题展开。

第一：疫苗是否减少了挑战后的诺如病毒胃肠炎证据？预先设定的主要疗效终点是一个复合终点：符合急性胃肠炎定义的症状，加上 qPCR 检出的诺如病毒感染证据。通俗地说，主要临床终点要求疾病症状和实验室感染证据同时存在，而不只是分子检测呈阳性。

第二：疫苗是否产生了有助于解释保护作用的免疫信号？作者测量了血清抗体、粪便、鼻腔和唾液样本中的黏膜 IgA、抗体分泌细胞、黏膜归巢浆母细胞、粪便和呕吐物中的病毒 RNA，以及用于寻找免疫保护相关指标的机器学习模型。

这正是该设计的价值。它不只研究“人是否患病”，还研究哪些免疫反应可能对未来的诺如病毒疫苗开发至关重要。

他们发现了什么

预先设定的临床终点没有达到。疫苗组有 **44.7%** 发生诺如病毒胃肠炎，安慰剂组为 **56.9%**。两组相差 **12.2 个百分点**，相对减少 **21%**，但置信区间跨过零（95% CI -4.24 至 28.61），结果**没有统计学显著性**（ $P = 0.178$ ）。在规划阶段，作者假设的临床差距大得多：安慰剂组约 40% 发生胃肠炎，疫苗组约 12%。观察到的结果方向符合预期，却远未接近这一规划假设。

更强的疗效信号来自 qPCR 测量的感染，这是一个比临床胃肠炎更宽泛、更宽松的指标。挑战后，疫苗组有 **57.1%** 的参与者出现 qPCR 可检出的诺如病毒感染，安慰剂组为 **81.5%**。两组相差 **23.6 个百分点**（95% CI 7.4 至 38.0， $P = 0.003$ ），相对减少 **30%**。

这个层级关系是核心。疫苗减少了该挑战模型中可检出的感染。疫苗组的临床诺如病毒胃肠炎病例也较少，但差异的不确定性太大，不能算作明确结果。用统计学语言说，试验没有达到主要临床终点。读者应当同时记住这两个事实。

安全性结果令人安心，但范围有限。作者报告没有与疫苗相关的严重不良事件或剂量限制性毒性。接种后主动收集的不良事件大多很轻微，第一周内没有报告严重的主动收集不良事件。准确的表述是，疫苗在**本试验中耐受良好**，而不是罕见安全性问题已经解决。

免疫反应十分广泛。到第 28 天，与安慰剂相比，疫苗组的血清 VP1 特异性 IgA、血清 IgG 和功能性阻断抗体滴度更高。疫苗还提高了粪便样本、鼻腔内衬液和唾液中的 VP1 特异性 IgA。在血液中，它刺激了抗体分泌细胞和黏膜归巢浆母细胞——这正是口服黏膜疫苗意在激发的反应类型。

病毒排出结果同样有用，却很容易被夸大。挑战后第 2 天，呕吐物中的病毒 RNA 水平较低；第 4 天和第 8 天，粪便中的病毒 RNA 水平也较低。qPCR 阳性但没有急性胃肠炎症状的人，疫苗组占 13.1%，安慰剂组占 24.6%，但这一比较没有达到常规统计学显著性（ $P = 0.087$ ）。qPCR 检测的是病毒 RNA，并不等同于直接测量具有感染性的病毒。

为什么免疫标志物很重要

诺如病毒疫苗开发面临一个实际难题：大型现场试验很难开展。疫情暴发持续时间短、难以预测，而且呈聚集性。如果开发人员不知道哪些免疫反应能够预测保护，就很难决定哪些候选疫苗值得投入后期试验所需的成本和规模。

因此，论文中保护相关指标的部分很重要。作者利用接种参与者在挑战前的免疫数据训练模型。在这些模型中，有两个特征尤为突出：**血清阻断抗体**和**粪便 IgA**。血清阻断抗体衡量抗体在检测中阻止病毒结合的能力；粪便 IgA 是在粪便中测得的抗体信号，更接近诺如病毒发挥作用的肠道表面。

Lasso 模型预测感染状态的曲线下面积为 0.76；随机森林模型的 AUC 为 0.73。AUC 是一种模型性能评分：0.5 相当于不优于随机猜测，1.0 则代表完全区分。0.73 至 0.76 左右的分数有用，却不具决定性。

它们意味着，在本研究中，这些免疫标志物有助于区分感染与未感染的参与者；它们没有创造出一种诊断检测，也没有把这项试验变成支持疫苗获批的证据。

这些结果确实提示，功能性血清抗体与局部肠道 IgA 的组合，或许有助于预测接种这种疫苗后谁能得到保护。

这与生物学机制相符。诺如病毒感染黏膜表面。口服疫苗试图在病毒进入和复制的屏障处产生保护，而不只是在血液中。论文最有力的机制性信息不是“片剂疫苗解决了诺如病毒”，而是：黏膜免疫，尤其是粪便 IgA 与功能性阻断抗体的组合，看来重要到足以指导下一轮疫苗开发。

这项研究没有证明什么

- 它**没有**表明诺如病毒疫苗已经获批或可供使用。这是一项 2b 期挑战研究。
- 它**没有**证明真实世界中的保护效果。研究采用受控挑战，而不是学校、养老院、医院、邮轮或家庭中的自然暴露。
- 它**没有**证明对所有诺如病毒都有保护作用。本次挑战使用 GI.1；过去二十年中 GII.4 更为流行。
- 它**没有**把较低的胃肠炎发生率变成明确的临床结果。qPCR 感染信号显著；预先设定的临床胃肠炎终点没有达到。
- 它**没有**证明减少病毒排出能够阻断传播。试验测量的是样本中的病毒 RNA，而不是人与人之间的传播。
- 它**没有**解决罕见安全性问题。本试验没有发现与疫苗相关的严重信号，但它并不是一个大型安全性数据库。
- 它**没有**抹去利益冲突背景。研究由 Vaxart 资助，多名作者是 Vaxart 的员工、股东、顾问或专利持有人。

这些都不会抵消研究结果；它们界定的是这项结果的分量。

挑战模型的限制

作者明确指出一项主要限制：挑战研究会使用一种足以让足够多参与者感染、使分析得以进行的剂量。论文写道，受控挑战研究通常采用比典型自然暴露**高三个至五个数量级**的感染剂量。接种物是给予参与者的初始病毒剂量；本研究采用的是经过测量的活 GI.1 诺沃克病毒口服剂量。

这有正反两面。

一方面，这种模型十分强大。研究人员可以在受控条件下测试疫苗，明确掌握挑战时间、基因型，并在挑战前后密集采样和测量免疫反应。因此，这项研究才能提供如此丰富的感染、病毒排出和保护相关指标信息。

另一方面，这种模型具有人为性。极高的挑战剂量可能压倒某些免疫防御，或改变感染与症状之间的关系。在本研究中，安慰剂组 qPCR 感染的侵袭率很高——约 82%——而胃肠炎侵袭率较低，约 57%。这里的侵袭率是指该组参与者中出现相应结果的比例。作者表示，较低的临床疾病侵袭率可能降低了检出临床疾病差异的统计功效。他们还指出，目前尚不清楚挑战研究中的肠道症状是由病毒主动复制、

较大的接种量，还是两者共同引发。

因此，最谨慎的解读不是“疫苗只能达到这种效果”，也不是“在挑战试验之外疫苗会表现得更好”，而是：挑战模型是一种刻意严苛、信息丰富的测试，其结果仍需现场试验确认。

为什么重要

这个故事显而易见的公众版本很诱人：一种片剂疫苗减少了诺如病毒感染，所以针对这种急性胃肠疾病的疫苗几乎就要问世了。这说得太快。

更有用的故事是，诺如病毒疫苗开发可能终于有了一条更清晰的路径。这种候选疫苗在人体挑战研究中显示出真实的感染信号，激发了黏膜免疫反应，并指出可能有助于未来试验的免疫标志物。这是进展。

但现在仍然很早。世界需要的不是一种只在健康青年人的单一 GI.1 挑战模型中有效的疫苗，而是能够保护诺如病毒造成最大伤害的人群和场所的证据：老年人、儿童、照护机构、医院，以及由不断变化的基因型驱动、成分混杂的真实世界疫情。

这篇论文缩小了这道鸿沟，却没有将其弥合。

清晰摘要

一项随机、安慰剂对照的 2b 期人体挑战研究，在健康成年人中测试了口服片剂诺如病毒候选疫苗 VXA-GI.1-NN。接受 GI.1 诺如病毒挑战后，预先设定的临床胃肠炎终点在疫苗组为 44.7%，安慰剂组为 56.9%，相对减少 21%，但没有统计学显著性。qPCR 可检出的感染是一个更宽泛的指标，疫苗组发生率为 57.1%，安慰剂组为 81.5%，显著相对减少 30%。疫苗在本试验中耐受良好，产生了血清和黏膜抗体反应，在部分时间点减少病毒 RNA 排出，并确定血清阻断抗体与粪便 IgA 是候选保护相关指标。结果前景可期，但它不是已获批疫苗，不是 3 期真实世界证据，不是减少传播的证明，也没有证明能够对抗所有诺如病毒基因型。

不绕弯核查

论文证明了什么：在一项受控 GI.1 诺如病毒挑战研究中，一种口服片剂候选疫苗没有达到预先设定的临床胃肠炎终点，却减少了 qPCR 可检出的感染，产生黏膜免疫反应，没有显示与疫苗相关的严重安全性信号，并在部分时间点减少了粪便或呕吐物中的病毒 RNA。

什么合理但尚未证明：这种疫苗平台可以通过减少病毒排出来降低传播；粪便 IgA 和血清阻断抗体能够指导后续疫苗开发；相关的二价疫苗可能对更重要的基因型有效。

它没有证明什么：诺如病毒疫苗已经获批或准备就绪；能够预防真实世界的疫情；能够覆盖 GII.4 疾病；临床胃肠炎显著减少；研究测量了人与人之间的传播；罕见安全性问题已经解决。

主要局限：健康成年人的挑战试验人群；单一 GI.1 挑战毒株；人为给予的高剂量接种物；没有达到预先设定的临床胃肠炎终点；qPCR RNA 不等同于具有感染性的病毒；由企业资助且作者存在重大利益冲突；没有 3 期现场疗效证据。

普通读者应该有多大信心？可以高度确信，这种口服候选疫苗在该挑战模型中引发了预期的黏膜免疫反应，并减少 qPCR 检出的感染。对于它可能减少病毒排出并帮助后续开发，可以持中等信心。对于诺如病毒疫苗现已可用、具有广泛保护力或已被证明能阻断真实世界传播的任何说法，都应持低信心。

来源

Flitter et al., Science Translational Medicine (2025)

<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adh9906>

ClinicalTrials.gov, NCT05212168

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05212168>

Zenodo analysis code record, DOI 10.5281/zenodo.15178451

<https://zenodo.org/records/15178451>