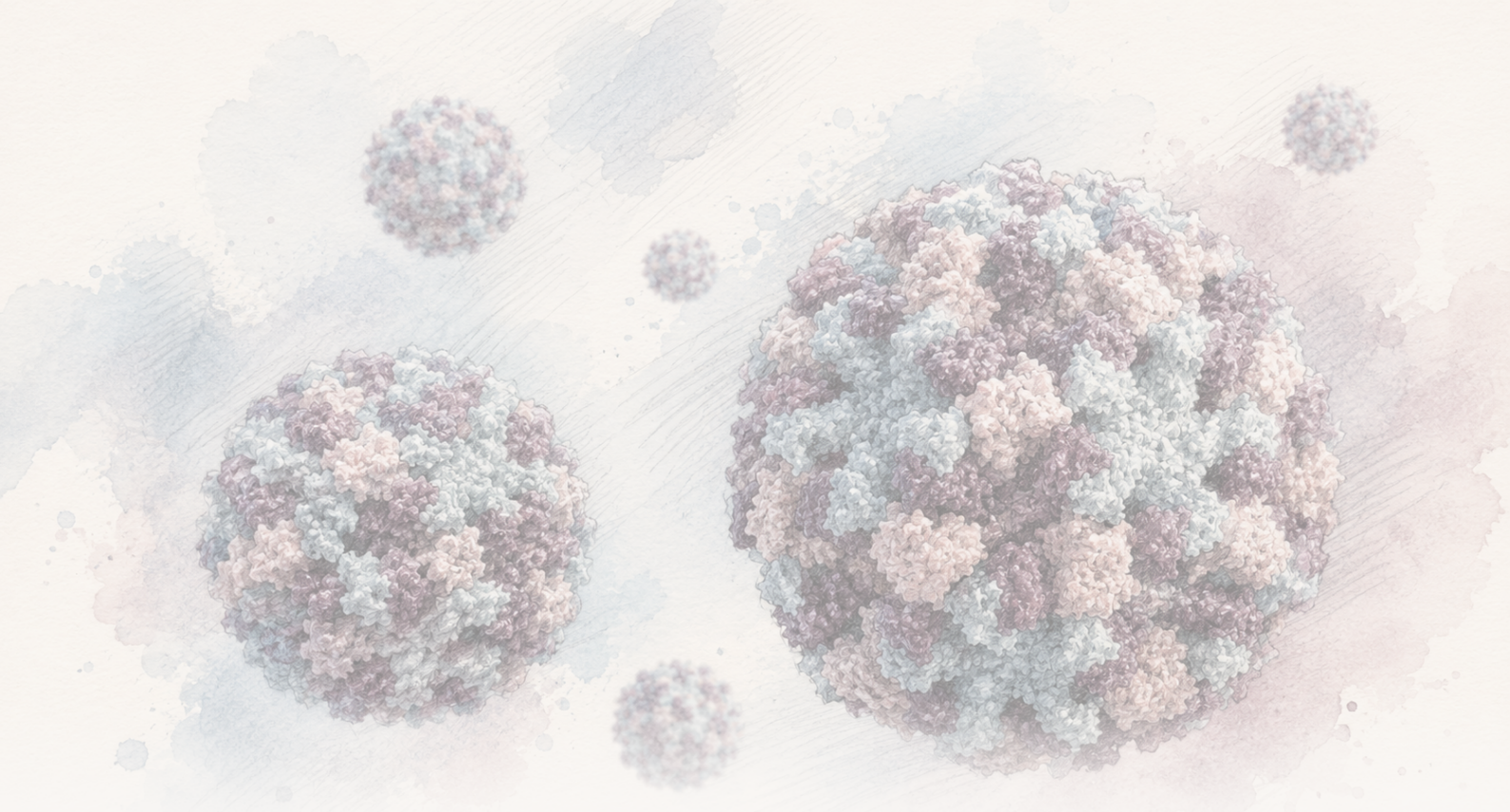




The CLEAN PAPER

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

一種口服諾羅病毒疫苗在挑戰試驗中減少感染 ——但未達到臨床終點

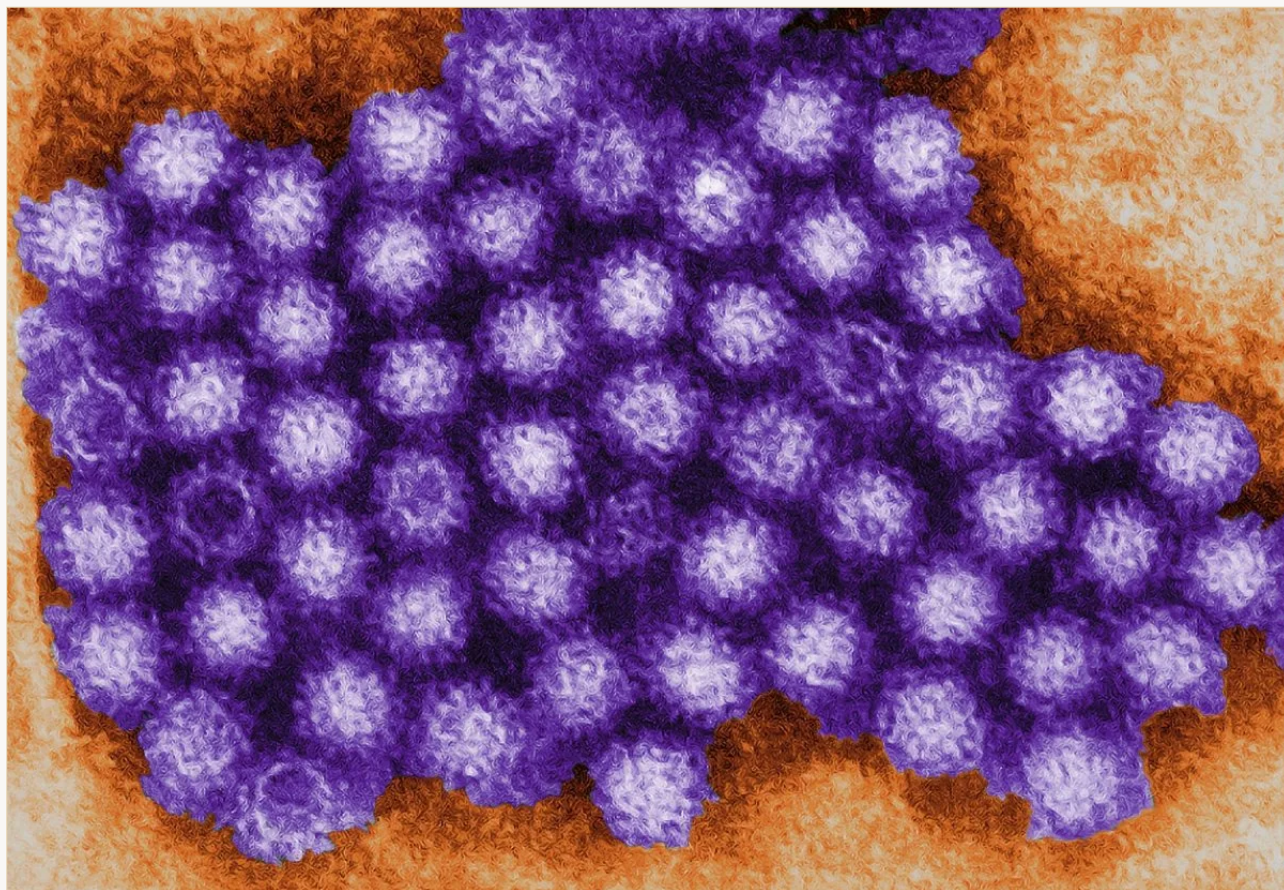
一項 2b 期人體挑戰研究測試了一種針對 *GI.1* 諾羅病毒的口服片劑疫苗。接受挑戰後，接種疫苗的成年人出現 *qPCR* 可檢出感染的比例較低，產生了黏膜免疫反應，並在部分時間點排出較少的病毒 *RNA*。但預先設定的臨床胃腸炎終點沒有達到；試驗在健康成年人中採用受控高劑量挑戰，也沒有測量真實世界的傳播，或對目前佔主導地位的 *GII.4* 基因型的保護效果。這是邁向諾羅病毒疫苗的可喜一步，不是疫苗已經問世的證明。

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)

人體挑戰試驗是一條有用的捷徑，卻不是終點

人們通常是在一種突如其來、令人痛苦的胃腸疾病中遇到諾羅病毒：嘔吐、腹瀉、痙攣，以及數日的劇烈不適。它很容易在共享空氣、物體表面、洗手間、食物和照護的場所傳播——學校、護理之家、醫院、軍事基地、托育中心。至今仍沒有核准的諾羅病毒疫苗。



經數位上色的美國疾病管制與預防中心（CDC）諾羅病毒病毒粒子透射電子顯微鏡影像。本文討論的研究以受控 GI.1 諾羅病毒挑戰，測試了一種口服候選疫苗。

CDC / Charles D. Humphrey Public domain

正因如此，這項研究確實很有意思。作者在一項隨機、安慰劑對照的人體挑戰試驗中，測試了口服片劑疫苗 VXA-G1.1-NN。成年人接種疫苗後，被有意暴露於 GI.1 諾羅病毒。疫苗減少了 qPCR 可檢出的感染，引發全身和黏膜免疫反應，並在部分時間點降低了糞便和嘔吐物中的病毒 RNA。

在人體挑戰試驗中，暴露並非偶然發生。健康志願者接種疫苗或接受安慰劑，隨後在受控環境中被有意給予一定劑量的病原體。這種設計可以迅速揭示訊號，卻不同於觀察疫苗在普通疫情暴發中的實際表現。

但這並不是「諾羅病毒疫苗已經問世」那種標題。結果的範圍更窄，也更有用：在受控的 2b 期挑戰模型中，一種口服候選疫苗顯示出顯著的感染訊號和可能的保護相關指標，卻沒有達到預先設定的臨床胃腸炎終點。它沒有證明真實世界中的保護效果；疫苗組的臨床諾羅病毒胃腸炎病例較少，但差異的不確定性太大，不能算作明確的臨床結果。研究也沒有測試近幾十年來佔主導地位的基因型。

這個區別很重要。挑戰研究可以比實地試驗更快地揭示訊號，也能幫助開發人員了解哪些免疫標記與保護相關。但它不能替代疫苗核准並大規模用於人群之前所需的更嚴格證據。

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

供審閱的投影片草稿：預先設定的臨床胃腸炎終點居於首位，但未達到；qPCR 感染訊號顯著，卻是一個範圍更寬的指標；免疫保護相關指標為未來試驗提供路徑，並不能證明疫苗已經可供使用。

The Clean Paper CC BY 4.0

作者做了什麼

團隊在 18 至 49 歲的健康成年人中進行了一項單中心、雙盲、隨機、安慰劑對照的 2b 期研究。參與者被隨機分配接受口服片劑疫苗 VXA-G1.1-NN 或安慰劑。

研究共納入 **165** 人：疫苗組 86 人，安慰劑組 79 人。接種後，**141** 名參與者經口接受了活 G1.1 諾羅病毒挑戰：疫苗組 76 人，安慰劑組 65 人。

試驗圍繞兩個相互關聯的問題展開。

第一：疫苗是否減少了挑戰後的諾羅病毒胃腸炎證據？預先設定的主要療效終點是一個複合終點：符合急性胃腸炎定義的症狀，加上 qPCR 檢出的諾羅病毒感染證據。通俗地說，主要臨床終點要求疾病症狀和實驗室感染證據同時存在，而不只是分子檢測呈陽性。

第二：疫苗是否產生了有助於解釋保護作用的免疫訊號？作者測量了血清抗體、糞便、鼻腔和唾液樣本中的黏膜 IgA、抗體分泌細胞、黏膜歸巢漿母細胞、糞便和嘔吐物中的病毒 RNA，以及用於尋找免疫保護相關指標的機器學習模型。

這正是該設計的價值。它不只研究「人是否患病」，還研究哪些免疫反應可能對未來的諾羅病毒疫苗開發至關重要。

他們發現了什麼

預先設定的臨床終點沒有達到。疫苗組有 **44.7%** 發生諾羅病毒胃腸炎，安慰劑組為 **56.9%**。兩組相差 **12.2 個百分點**，相對減少 **21%**，但信賴區間跨過零（95% CI -4.24 至 28.61），結果**沒有統計顯著性**（ $P = 0.178$ ）。在規劃階段，作者假設的臨床差距大得多：安慰劑組約 40% 發生胃腸炎，疫苗組約 12%。觀察到的結果方向符合預期，卻遠未接近這一規劃假設。

更強的療效訊號來自 qPCR 測量的感染，這是一個比臨床胃腸炎更寬泛、更寬鬆的指標。挑戰後，疫苗組有 **57.1%** 的參與者出現 qPCR 可檢出的諾羅病毒感染，安慰劑組為 **81.5%**。兩組相差 **23.6 個百分點**（95% CI 7.4 至 38.0， $P = 0.003$ ），相對減少 **30%**。

這個層級關係是核心。疫苗減少了該挑戰模型中可檢出的感染。疫苗組的臨床諾羅病毒胃腸炎病例也較少，但差異的不確定性太大，不能算作明確結果。用統計學語言說，試驗沒有達到主要臨床終點。讀者應當同時記住這兩個事實。

安全性結果令人安心，但範圍有限。作者報告沒有與疫苗相關的嚴重不良事件或劑量限制性毒性。接種後主動收集的不良事件大多很輕微，第一週內沒有報告嚴重的主動收集不良事件。準確的表述是，疫苗在**本試驗中耐受良好**，而不是罕見安全性問題已經解決。

免疫反應十分廣泛。到第 28 天，與安慰劑相比，疫苗組的血清 VP1 特異性 IgA、血清 IgG 和功能性阻斷抗體滴度更高。疫苗還提高了糞便樣本、鼻腔內襯液和唾液中的 VP1 特異性 IgA。在血液中，它刺激了抗體分泌細胞和黏膜歸巢漿母細胞——這正是口服黏膜疫苗意在激發的反應類型。

病毒排出結果同樣有用，卻很容易被誇大。挑戰後第 2 天，嘔吐物中的病毒 RNA 水平較低；第 4 天和第 8 天，糞便中的病毒 RNA 水平也較低。qPCR 陽性但沒有急性胃腸炎症狀的人，疫苗組佔 13.1%，安慰劑組佔 24.6%，但這一比較沒有達到常規統計學顯著性（ $P = 0.087$ ）。qPCR 檢測的是病毒 RNA，並不同於直接測量具有感染性的病毒。

為什麼免疫標記很重要

諾羅病毒疫苗開發面臨一個實際難題：大型實地試驗很難進行。疫情暴發持續時間短、難以預測，而且呈聚集性。如果開發人員不知道哪些免疫反應能夠預測保護，就很難決定哪些候選疫苗值得投入後期試驗所需的成本和規模。

因此，論文中保護相關指標的部分很重要。作者利用接種參與者在挑戰前的免疫資料訓練模型。在這些模型中，有兩個特徵尤為突出：**血清阻斷抗體**和**糞便 IgA**。血清阻斷抗體衡量抗體在檢測中阻止病毒結合的能力；糞便 IgA 是在糞便中測得的抗體訊號，更接近諾羅病毒發揮作用的腸道表面。

Lasso 模型預測感染狀態的曲線下面積為 0.76；隨機森林模型的 AUC 為 0.73。AUC 是一種模型效能評分：0.5 相當於不優於隨機猜測，1.0 則代表完全區分。0.73 至 0.76 左右的分數有用，卻不具決定

性。它們意味著，在本研究中，這些免疫標記有助於區分感染與未感染的參與者；它們沒有創造出一種診斷檢測，也沒有把這項試驗變成支持疫苗核准的證據。

這些結果確實提示，功能性血清抗體與局部腸道 IgA 的組合，或許有助於預測接種這種疫苗後誰能得到保護。

這與生物學機制相符。諾羅病毒感染黏膜表面。口服疫苗試圖在病毒進入和複製的屏障處產生保護，而不只是在血液中。論文最有力的機制性資訊不是「片劑疫苗解決了諾羅病毒」，而是：黏膜免疫，尤其是糞便 IgA 與功能性阻斷抗體的組合，看來重要到足以指導下一輪疫苗開發。

這項研究沒有證明什麼

- 它**沒有**表明諾羅病毒疫苗已經核准或可供使用。這是一項 2b 期挑戰研究。
- 它**沒有**證明真實世界中的保護效果。研究採用受控挑戰，而不是學校、護理之家、醫院、郵輪或家庭中的自然暴露。
- 它**沒有**證明對所有諾羅病毒都有保護作用。本次挑戰使用 GI.1；過去二十年中 GII.4 更為流行。
- 它**沒有**把較低的胃腸炎發生率變成明確的臨床結果。qPCR 感染訊號顯著；預先設定的臨床胃腸炎終點沒有達到。
- 它**沒有**證明減少病毒排出能夠阻斷傳播。試驗測量的是樣本中的病毒 RNA，而不是人與人之間的傳播。
- 它**沒有**解決罕見安全性問題。本試驗沒有發現與疫苗相關的嚴重訊號，但它並不是一個大型安全性資料庫。
- 它**沒有**抹去利益衝突背景。研究由 Vaxart 資助，多名作者是 Vaxart 的員工、股東、顧問或專利持有人。

這些都不會抵消研究結果；它們界定的是這項結果的分量。

挑戰模型的限制

作者明確指出一項主要限制：挑戰研究會使用一種足以讓足夠多參與者感染、使分析得以進行的劑量。論文寫道，受控挑戰研究通常採用比典型自然暴露**高三個至五個數量級**的感染劑量。接種物是給予參與者的初始病毒劑量；本研究採用的是經過測量的活 GI.1 諾沃克病毒口服劑量。

這有正反兩面。

一方面，這種模型十分強大。研究人員可以在受控條件下測試疫苗，明確掌握挑戰時間、基因型，並在挑戰前後密集採樣和測量免疫反應。因此，這項研究才能提供如此豐富的感染、病毒排出和保護相關指標資訊。

另一方面，這種模型具有人為性。極高的挑戰劑量可能壓倒某些免疫防禦，或改變感染與症狀之間的關係。在本研究中，安慰劑組 qPCR 感染的侵襲率很高——約 82%——而胃腸炎侵襲率較低，約 57%。這裡的侵襲率是指該組參與者中出現相應結果的比例。作者表示，較低的臨床疾病侵襲率可能降低了檢出臨床疾病差異的統計功效。他們還指出，目前尚不清楚挑戰研究中的腸道症狀是由病毒主動複

製、較大的接種量，還是兩者共同引發。

因此，最謹慎的解讀不是「疫苗只能達到這種效果」，也不是「在挑戰試驗之外疫苗會表現得更好」，而是：挑戰模型是一種刻意嚴苛、資訊豐富的測試，其結果仍需實地試驗確認。

為什麼重要

這個故事顯而易見的公眾版本很誘人：一種片劑疫苗減少了諾羅病毒感染，所以針對這種急性胃腸疾病的疫苗幾乎就要問世了。這說得太快。

更有用的故事是，諾羅病毒疫苗開發可能終於有了一條更清晰的路徑。這種候選疫苗在人體挑戰研究中顯示出真實的感染訊號，激發了黏膜免疫反應，並指出可能有助於未來試驗的免疫標記。這是進展。

但現在仍然很早。世界需要的不是一種只在健康青年人的單一 GI.1 挑戰模型中有效的疫苗，而是能夠保護諾羅病毒造成最大傷害的人群和場所的證據：老年人、兒童、照護機構、醫院，以及由不斷變化的基因型驅動、成分混雜的真實世界疫情。

這篇論文縮小了這道鴻溝，卻沒有將其彌合。

清晰摘要

一項隨機、安慰劑對照的 2b 期人體挑戰研究，在健康成年人中測試了口服片劑諾羅病毒候選疫苗 VXA-GI.1-NN。接受 GI.1 諾羅病毒挑戰後，預先設定的臨床胃腸炎終點在疫苗組為 44.7%，安慰劑組為 56.9%，相對減少 21%，但沒有統計學顯著性。qPCR 可檢出的感染是一個更寬泛的指標，疫苗組發生率為 57.1%，安慰劑組為 81.5%，顯著相對減少 30%。疫苗在本試驗中耐受良好，產生了血清和黏膜抗體反應，在部分時間點減少病毒 RNA 排出，並確定血清阻斷抗體與糞便 IgA 是候選保護相關指標。結果前景可期，但它不是已核准疫苗，不是 3 期真實世界證據，不是減少傳播的證明，也沒有證明能夠對抗所有諾羅病毒基因型。

不繞彎核査

論文證明了什麼：在一項受控 GI.1 諾羅病毒挑戰研究中，一種口服片劑候選疫苗沒有達到預先設定的臨床胃腸炎終點，卻減少了 qPCR 可檢出的感染，產生黏膜免疫反應，沒有顯示與疫苗相關的嚴重安全性訊號，並在部分時間點減少了糞便或嘔吐物中的病毒 RNA。

什麼合理但尚未證明：這種疫苗平台可以透過減少病毒排出來降低傳播；糞便 IgA 和血清阻斷抗體能夠指導後續疫苗開發；相關的二價疫苗可能對更重要的基因型有效。

它沒有證明什麼：諾羅病毒疫苗已經核准或準備就緒；能夠預防真實世界的疫情；能夠覆蓋 GII.4 疾病；臨床胃腸炎顯著減少；研究測量了人與人之間的傳播；罕見安全性問題已經解決。

主要限制：健康成年人的挑戰試驗人群；單一 GI.1 挑戰病毒株；人為給予的高劑量接種物；沒有達到預先設定的臨床胃腸炎終點；qPCR RNA 不等同於具有感染性的病毒；由企業資助且作者存在重大利益衝突；沒有 3 期實地療效證據。

普通讀者應該有多大信心？可以高度確信，這種口服候選疫苗在該挑戰模型中引發了預期的黏膜免疫反應，並減少 qPCR 檢出的感染。對於它可能減少病毒排出並幫助後續開發，可以持中等信心。對於諾羅病毒疫苗現已可用、具有廣泛保護力或已被證明能阻斷真實世界傳播的任何說法，都應持低信心。

來源

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>