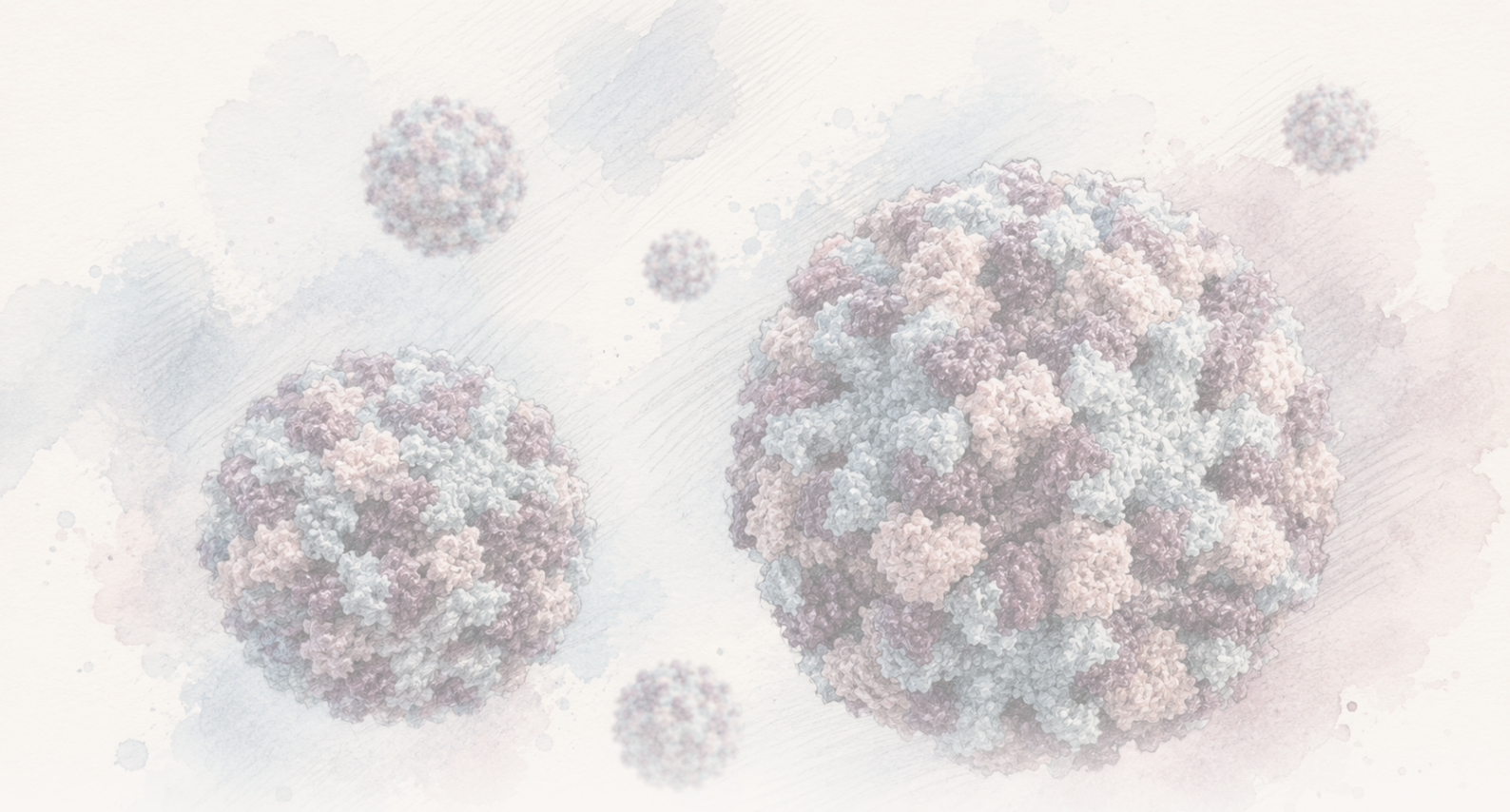




The CLEAN PAPER

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

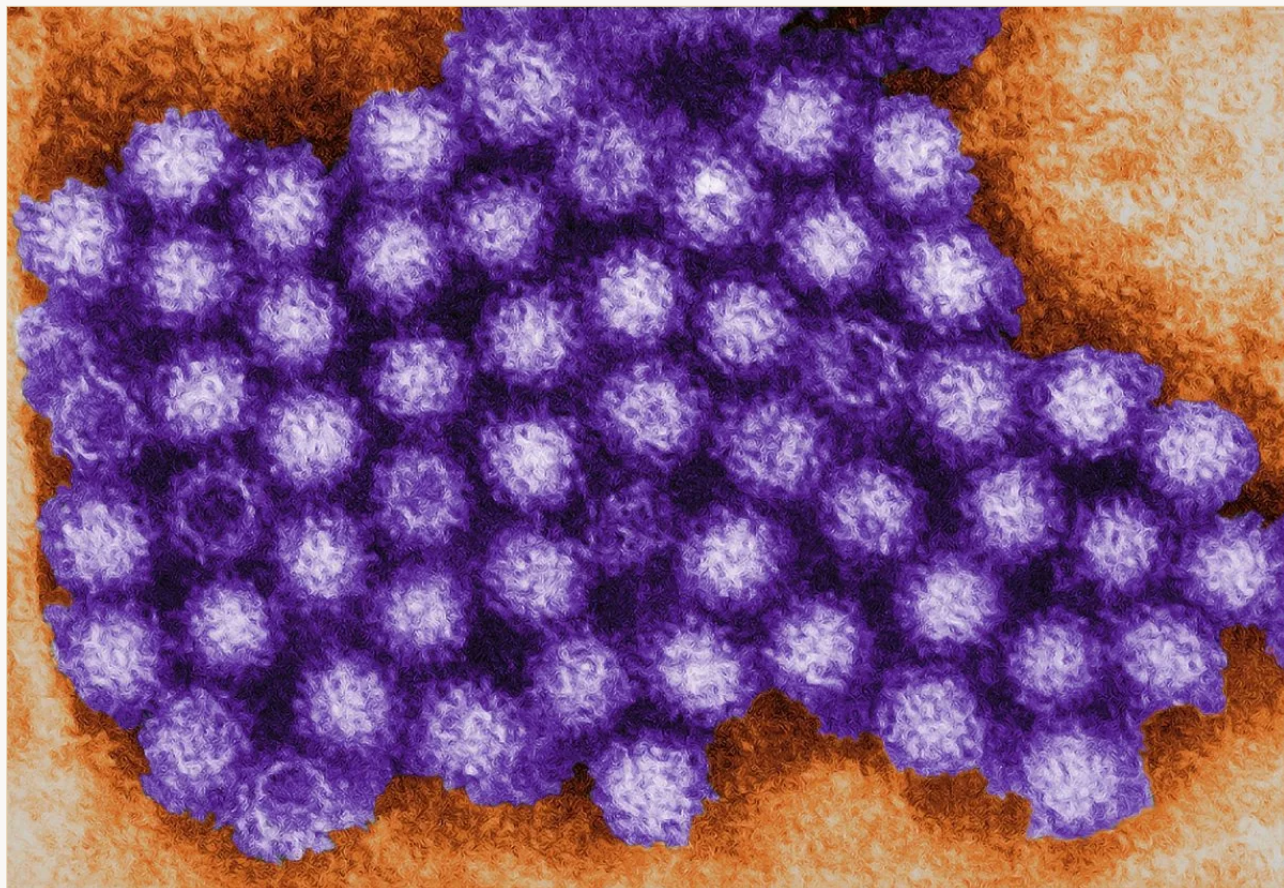
一项 2b 期人体挑战研究测试了一种针对 *GI.1* 诺如病毒的口服片剂疫苗。接受挑战后，接种疫苗的成年人出现 *qPCR* 可检出感染的比例较低，产生了黏膜免疫反应，并在部分时间点排出较少的病毒 *RNA*。但预先设定的临床胃肠炎终点没有达到；试验在健康成年人中采用受控高剂量挑战，也没有测量真实世界的传播，或对目前占主导地位的 *GII.4* 基因型的保护效果。这是迈向诺如病毒疫苗的可喜一步，不是疫苗已经问世的证明。

Written by Cinzia Vaglio · Cross-checked by Lucio Vaglio · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · 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. Frencck 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)

挑战试验是有用的捷径，但不是终点

诺如病毒通常以突发且令人难受的胃肠道疾病进入人们的生活：呕吐、腹泻、痉挛，以及持续数日的急性症状。它很容易在共享空气、表面、卫生间、食物和照护服务的场所传播——学校、养老院、医院、军事基地、托儿中心。目前仍没有获批上市的诺如病毒疫苗。



诺如病毒颗粒的彩色化 CDC 透射电子显微照片。本文讨论的研究测试了一种口服候选疫苗，针对受控 GI.1 诺如病毒挑战的效果。

CDC / Charles D. Humphrey Public domain

这使得这项研究确实很有意思。研究作者在一项随机、安慰剂对照的人体挑战试验中测试了一种口服片剂疫苗 VXA-GI.1-NN。成年人接种疫苗后，再被有意暴露于 GI.1 诺如病毒。疫苗降低了 qPCR 可检测的感染，产生了全身和黏膜免疫反应，并在某些时间点降低了粪便和呕吐物中的病毒 RNA。

在人类挑战试验中，暴露不是偶然发生的。健康志愿者接种疫苗或接受安慰剂，然后在受控环境中被有意给予定量的病原体。这种设计可以快速发现信号，但它与观察疫苗在普通暴发中如何发挥作用并不是一回事。

但这并不是“诺如病毒疫苗来了”的头条新闻。它是一个更窄、也更有用的结果：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与保护作用相关的指标，但未达到预先规定的临床胃肠炎终点。它没有证明现实世界中的保护作用；疫苗组临床诺如病毒胃肠炎病例更少，但差异存在太大的不确定性，不能算作明确的临床结果。这项研究也没有测试近几十年来占主导地位基因型。

这种差异很重要。挑战研究比现场试验更快地发现信号。它可以帮助开发者了解哪些免疫标志物与保护作用同步变化。在疫苗获批并用于大规模人群之前，它不能替代所需的、更困难的证据。

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

审阅幻灯片草稿：预先规定的临床胃肠炎终点优先，但未达到；qPCR 感染信号具有统计学意义，但范围更宽；免疫保护相关指标是未来试验的路径，并不证明疫苗已经可以使用。

The Clean Paper CC BY 4.0

作者做了什么

研究团队在健康成人中开展了一项单中心、双盲、随机、安慰剂对照的 2b 期研究，受试者年龄为 18 至 49 岁。参与者被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。接种疫苗后，**141 名参与者**接受了活 GI.1 诺如病毒的口服挑战：疫苗组 76 人，安慰剂组 65 人。

这项试验围绕两个相互关联的问题展开。

第一：挑战后，疫苗是否减少了诺如病毒胃肠炎的证据？预先规定的主要有效性终点是一个复合终点：符合急性胃肠炎定义的症状，加上 qPCR 证实的诺如病毒感染。简单说，主要临床终点要求同时具备疾病和实验室感染证据，而不只是分子检测阳性。

第二：疫苗是否产生了有助于解释保护作用的免疫信号？作者检测了血清抗体、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，以及免疫保护相关指标的机器学习模型。

这就是这种设计的价值。它不只是研究“人们有没有生病”，还研究哪类免疫反应可能对未来的诺如病毒疫苗开发很重要。

他们发现了什么

预先规定的临床终点未达到。疫苗组和安慰剂组发生诺如病毒胃肠炎的比例分别为 **44.7%** 和 **56.9%**。这相差 **12.2 个百分点**，相对降低 **21%**，但置信区间跨过了零（95% CI -4.24 至 28.61），结果**没有统计学显著性**（ $P = 0.178$ ）。在试验规划中，作者预计的临床差异要大得多：安慰剂组约 40% 发生胃肠炎，而疫苗组为 12%。观察结果方向符合预期，但离这一规划假设并不接近。

更强的有效性信号来自 qPCR 测得的感染，这是一个比临床胃肠炎更宽泛、判定更宽松的指标。挑战后，**57.1%** 的疫苗接种者出现 qPCR 可检测的诺如病毒感染，而安慰剂组为 **81.5%**。两组相差 **23.6 个百分点**（95% CI 7.4 至 38.0， $P = 0.003$ ），相对降低 **30%**。

这种层次关系是核心。疫苗在这一挑战模型中减少了可检测感染。疫苗组临床诺如病毒胃肠炎病例也更少，但差异存在太大的不确定性，不能算作明确的结果。用统计学语言说，这项试验未达到主要临床终点。读者应同时记住这两个事实。

安全性结果令人放心，但有边界。作者报告没有与疫苗相关的严重不良事件，也没有剂量限制性毒性。接种疫苗后的大多数主动监测不良事件为轻度，第一周内没有报告严重的主动监测不良事件。恰当的表述是，这种疫苗**在本试验中耐受性良好**，而不是罕见安全性问题已经得到解决。

免疫反应很广泛。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。粪便样本、鼻腔衬液和唾液中的 VP1 特异性 IgA 也有所增加。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旨在诱导的那类反应。

排毒结果也有参考价值，但很容易被夸大。挑战第 2 天呕吐物中的病毒 RNA 水平较低，挑战第 4 天和第 8 天粪便中的病毒 RNA 水平也较低。没有急性胃肠炎症状但 qPCR 阳性的人，在疫苗组和安慰剂组分别占 13.1% 和 24.6%，但这一比较未达到传统统计学显著性标准（ $P = 0.087$ ）。qPCR 检测的是病毒 RNA；它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问题：大型现场试验很难开展。暴发持续时间短、难以预测，而且往往聚集发生。如果开发者不知道哪些免疫反应能够预测保护作用，就很难决定哪些候选疫苗值得投入后期试验所需的费用和规模。

这就是论文中保护相关指标部分的重要性。作者使用挑战前采集的参与者免疫数据训练模型。在这些模型中，有两个特征最突出：**血清阻断抗体**和**粪便 IgA**。血清阻断抗体衡量抗体在检测实验中阻止病毒结合的能力；粪便 IgA 是在粪便中测量的抗体信号，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 是衡量模型表现的分数：0.5 与随机猜测一样，1.0 则代表完美区分。0.73 至 0.76 左右的分数有用，但并不具有决定性。

这意味着这些免疫标志物帮助区分了本研究中感染和未感染的参与者；它们并没有构成诊断检测，也没有把这项试验变成支持获批的证据。

这些结果确实提示，功能性血清抗体与局部肠道 IgA 的组合，可能有助于预测谁会在接种这种疫苗后受到保护。

这与生物学机制相吻合。诺如病毒感染黏膜表面。口服疫苗试图在病毒进入并复制的屏障处产生保护，而不只是让血液中的抗体升高。论文最强的机制性信息不是“片剂疫苗解决了诺如病毒”，而是：黏膜免疫，尤其是粪便 IgA 与功能性阻断抗体同时存在，看起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**显示诺如病毒疫苗已经获批或可以买到。这是一项 2b 期挑战研究。
- 它**没有**证明现实世界中的保护作用。研究使用的是受控挑战，而不是学校、养老院、医院、游轮或家庭中的自然暴露。
- 它**没有**证明疫苗能预防所有诺如病毒。这次挑战使用的是 GI.1；过去二十年中，GII.4 更为常见。
- 它**没有**把较低的胃肠炎发生率变成明确的临床结果。qPCR 感染信号具有统计学意义；预先规定的临床胃肠炎终点没有达到。
- 它**没有**证明减少排毒能够阻断传播。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。试验没有发现与疫苗相关的严重安全性信号，但它不是一个大型安全性数据库。
- 它**没有**抹去利益冲突背景。这项研究由 Vaxart 资助，几位作者是 Vaxart 员工、股东、顾问或专利持有人。

这些要点都不会抵消研究结果。它们界定了这一结果的分量。

挑战模型的注意事项

作者明确指出了一项主要局限：挑战研究使用的剂量，是为了让足够多的人感染，从而使分析能够进行。在这篇论文中，他们写道，受控挑战研究通常使用的感染剂量比典型自然暴露高 **三个至五个数量级**。接种物是给予参与者的初始病毒剂量；这里使用的是定量口服的活 GI.1 诺沃克病毒剂量。

这件事有两面性。

一方面，这种模型很有力量。它让研究人员能够以受控方式测试疫苗，掌握明确的时间安排、已知的基因型、密集的本样本采集，以及挑战前后围绕挑战进行的免疫测量。这就是为什么这项研究能够对感染、排毒和保护相关指标提供如此多的信息。

另一方面，这种模型是人为的。非常高的挑战剂量可能压过某些免疫防御，也可能改变感染与症状之间的关系。在这项研究中，安慰剂组 qPCR 感染攻击率很高——约 82%——而胃肠炎攻击率较低，约 57%。这里的攻击率是指该组参与者出现相应结局的比例。作者表示，较低的临床疾病攻击率可能降低了检测临床疾病差异的效能。他们还指出，目前不清楚挑战研究中的肠道症状是由活跃的病毒复制、大量接种物，还是两者共同引起的。

因此，最谨慎的解读不是“疫苗只达到这种程度”或“疫苗在挑战环境之外会效果更好”。准确的说法是：挑战模型是一项有意设置得很严苛、信息量很高的测试，而它的结果仍需要现场研究确认。

为什么这很重要

这件事在公众层面的显而易见说法很诱人：片剂疫苗减少了诺如病毒感染，所以这种胃肠炎疫苗快要来了。这种说法太快了。

更有用的说法是，诺如病毒疫苗开发可能终于有了一条更清晰的路径。这种候选疫苗在一项人体挑战研究中显示出真实的感染信号，刺激了黏膜免疫反应，并指出了可能帮助未来试验的免疫标志物。这是进展。

但现在仍处于早期阶段。真正需要的不是一种只在健康年轻人单一 GI.1 挑战模型中有效的疫苗，而是证明疫苗能够保护那些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的各种现实世界暴发。

这篇论文有助于弥合这一差距。但它还没有填平这道差距。

简明总结

一项 2b 期随机、安慰剂对照人体挑战研究，在健康成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，接种者的预先规定临床胃肠炎终点发生率为 44.7%，安慰剂组为 56.9%，相对降低 21%，但没有统计学显著性。qPCR 可检测感染这一更宽泛的指标在两组中的发生率分别为 57.1% 和 81.5%，相对降低 30%，且具有统计学显著性。这种疫苗在本试验中耐受性良好，产生了血清和黏膜抗体反应，在选定时间点减少了病毒 RNA 排毒，并确定血清阻断抗体加粪便 IgA 为候选保护相关指标。结果令人鼓舞，但它不是获批疫苗，不是 3 期现实世界证据，不是传播减少的证明，也不是对所有诺如病毒基因型有效的证明。

不绕弯检查

论文显示的内容：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未达到预先规定的临床胃肠炎终点，但减少了 qPCR 可检测感染，产生了黏膜免疫反应，没有显示出与疫苗相关的严重安全性信号，并在某些时间点减少了粪便或呕吐物中的病毒 RNA。

合理但尚未证实的内容：这种疫苗平台可能通过减少排毒来降低传播；粪便 IgA 和血清阻断抗体可以指导后续疫苗开发；相关的二价疫苗可能对更相关的基因型有效。

它没有显示的内容：诺如病毒疫苗已经获批或可以使用；现实世界的暴发会被预防；GII.4 疾病受到保护；临床胃肠炎显著减少；人与人之间的传播得到测量；罕见安全性问题已经解决。

主要局限：健康成人挑战人群；单一 GI.1 挑战毒株；人为设置的高剂量接种物；预先规定的临床胃肠

炎终点未达到；qPCR 检测的 RNA 不等同于具有感染性的病毒；企业资助的试验，作者存在较多利益冲突；没有 3 期现场有效性证据。

普通读者应有多大信心？ 对于这种口服候选疫苗在本挑战模型中产生了预期的黏膜免疫反应并减少 qPCR 感染，可以有较高信心。对于它可能减少排毒并帮助未来开发，可以有中等信心。对于诺如病毒疫苗现在已经可用、具有广泛保护作用，或已被证明能够阻止现实世界传播，则应保持低信心。

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>