

免疫检查点VISTA在消化系统疾病中的研究进展

赵艳革¹, 王韶轩^{2*}

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²济宁市第一人民医院消化内科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年12月30日; 录用日期: 2026年1月22日; 发布日期: 2026年1月30日

摘要

T细胞活化V结构域免疫球蛋白抑制因子(VISTA)是一种新的免疫检查点, 在调节免疫反应中发挥重要作用, VISTA可能通过影响免疫细胞的活性, 特别是调节T细胞的功能, 对消化系统疾病的发展产生重要影响。VISTA通过调节T细胞的功能来维持免疫耐受性, 在消化系统疾病中, 特别是对炎症性肠病(IBD)和消化道肿瘤的免疫调节, VISTA可能发挥着重要作用。目前很多研究表明, VISTA不仅在免疫调节和肿瘤微环境中发挥重要作用, 而且在维持免疫稳态和缓解炎症性疾病中也具有重要价值。本文主要讨论了VISTA的分子结构及功能机制, 重点分析其在炎症性疾病和消化系统肿瘤中的研究进展, 阐述了VISTA与消化系统疾病的关系, 目的是为消化系统疾病的发病机制及治疗提供新的思路。

关键词

VISTA, 炎症性肠病, 消化道肿瘤, 作用机制

Research Progress of Immune Checkpoint VISTA in Digestive System Diseases

Yange Zhao¹, Shaoxuan Wang^{2*}

¹College of Clinical Medicine (Affiliated Hospital), Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Gastroenterology, Jining No. 1 People's Hospital, Jining Shandong

Received: December 30, 2025; accepted: January 22, 2026; published: January 30, 2026

Abstract

T cell activation V-domain-containing immunoglobulin-like inhibitory protein (VISTA) is a recently

*通讯作者。

文章引用: 赵艳革, 王韶轩. 免疫检查点 VISTA 在消化系统疾病中的研究进展[J]. 医学诊断, 2026, 16(1): 72-79.
DOI: 10.12677/md.2026.161011

discovered immune checkpoint that plays an exceptionally important role in regulating immune responses. VISTA may affect immune cell activity and modulate T cell function, then significantly influence the progression of gastrointestinal diseases. T cell function can be regulated to help VISTA maintain immune tolerance. In gastrointestinal diseases, particularly inflammatory bowel disease (IBD) and gastrointestinal tumors, VISTA probably plays a key role in immune regulation. Many studies have shown that VISTA functions significantly in immune regulation and the tumor microenvironment; meanwhile, it has a great impact on maintaining immune homeostasis and alleviating inflammatory diseases. This paper discusses the molecular structure and functional mechanisms of VISTA, focusing on its research progress in inflammatory diseases and gastrointestinal tumors. It explains the relationship between VISTA and gastrointestinal diseases, for the purpose of providing new insights into the pathogenesis and treatment of these conditions.

Keywords

VISTA, Inflammatory Bowel Disease, Gastrointestinal Tumors, Mechanism of Action

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

消化系统疾病包括慢性炎症性疾病如溃疡性结肠炎、克罗恩病等及恶性肿瘤如胃癌、结直肠癌、肝癌等,其发病机制与免疫紊乱密切相关。T 细胞表面共抑制分子在调节淋巴和非淋巴组织器官中的 T 细胞反应有着重要作用,如淋巴细胞活化基因 3 (LAG3, 或 CD223)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白-3 (TIM-3)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白-4 (CTLA-4)和程序性死亡受体-1 (PD-1)。应用上述免疫检查点抑制剂在不同类型的癌症中取得了重大进展,但很多情况下由于肿瘤微环境等原因导致最终的治疗效果较差,甚至可能出现危及生命的副作用[1]。T 细胞活化 V 结构域免疫球蛋白抑制因子(V-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation, VISTA)是一种新发现的免疫检查点,主要作用是调节 T 细胞的激活,在炎症及癌症的发病机制中发挥作用。相关研究已经表明, VISTA 在炎症性肠病及肿瘤免疫中具有重要的作用及意义,本文旨在深入探讨免疫检查点 VISTA 在消化系统疾病中的作用。

2. VISTA 概述

2.1. VISTA 的结构

人类 VISTA 基因 Vsir 又称 Dies-1、PD-1H、c10orf54、VSIR、SISP1、B7-H5、Gi24 和 DD1 α , VISTA 为 I 型跨膜蛋白,含有 279 个氨基酸,包括 162 个氨基酸残基的胞外结构域、21 个氨基酸残基的跨膜结构域和 96 个氨基酸残基的胞质结构域,与 B7 家族的配体和受体序列相似。其结构包括一个由 30 个氨基酸组成的单 N 端 Ig 结构区、一个由 21 个氨基酸组成的跨膜结构区、一个柄结构以及一个由 95 个氨基酸组成的胞内结构区,还有一个细胞外 IgV 结构域[2] [3]。与 PD-L1 结构相比, VISTA 蛋白结构有不同之处, VISTA 蛋白只有一个 Ig-V 样结构域,而其他 B7 家族蛋白除了 Ig-V 样结构域,还具有一个 Ig-C 样结构域。VISTA 的 Ig-V 结构域具有独有的典型的二硫键,并且,它还有四个额外的半胱氨酸(三个位于 Ig-V 结构域内,另一个在柄状区域),并在 C'和 D 链之间插入了一个环结构。在保守的细胞质尾部, VISTA 类似于 CD28 和 CTLA-4。与其他 B7 家族成员不同,虽然它没有典型的 ITIM/ITAM 基序,但 VISTA 在细胞质尾部中间有一个保守的 Src 同源 2 (SH2)结合位点和三个 C 末端的 SH3 结合域[4]。

因此, VISTA 在免疫系统具有重要意义, 可以用两种不同的方式参与细胞间的相互作用。当 VISTA 作为配体时, 通过与 T 细胞表面未知受体结合, 阻止了 T 细胞的激活。这种作用会导致 T 细胞相关的细胞因子如白介素 2、肿瘤坏死因子 α 和干扰素 γ 的产生。而 VISTA 作为受体时, 它可以在 T 细胞表面, 当相应的配体与 VISTA 结合时, 会产生一些内部信号减少 T 细胞的活性[5] [6]。

2.2. VISTA 的功能

VISTA 在肿瘤及自身免疫性疾病之间发挥着重要作用。在人体组织中, VISTA 的表达通常在大脑、胃和甲状腺中最高, 脾脏和肝脏中的 VISTA 表达倾向于中等水平, 而在骨骼和心脏中的表达相当低, VISTA 在髓系细胞以及浸润肿瘤的 T 细胞中高度表达[7]。VISTA 蛋白主要存在于 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、Foxp3⁺ T 细胞、Foxp3⁺ T 细胞(nTreg)、记忆性 CD4⁺ T 细胞、F4/80 巨噬细胞以及 CD11c⁺树突状细胞中[8]。VISTA 在功能上与 PD-L1 类似, 两者均可参与维持机体的稳态, 但与 PD-L1 不同, VISTA 在未激活的 T 细胞上表达, 并且在肿瘤浸润的髓系细胞上表达明显增加, 单独缺乏 PD-1 或 VISTA 的小鼠显示出慢性炎症水平增加, 而同时缺乏两者的小鼠显示出更高水平的免疫相关的表现[9]。VISTA 是一种负性检查点调节器, 其功能丧失会降低 T 细胞激活的阈值, 导致在易感条件下自身免疫的频率和强度增加, VISTA 的缺失会加剧自身免疫性疾病的发展, 如巨细胞动脉炎、多发性硬化症和小鼠系统性红斑狼疮[10]。在肿瘤微环境中, 缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)可以通过 V_{mir} 启动子中的缺氧反应元件上调 VISTA 的表达, 缺氧的肿瘤微环境可能创造了一个特殊生态环境, 其中酸性最大化了 VISTA 的免疫抑制活性, 因此 VISTA 的表达可能受到低氧条件的影响[11]。VISTA 通过抑制肿瘤反应性 T 细胞和髓系细胞的激活以及增强肿瘤微环境中耐受性免疫群体的存在和功能来介导癌症免疫耐受成为关键介质[12]。

3. VISTA 在炎症性肠病中的作用

炎症性肠病(IBD)包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)。IBD 是一种肠道长期慢性炎症性疾病。IBD 病因非常多, 包含遗传因素、环境因素以及异常免疫反应, 这些因素共同作用影响了 IBD 的发生和发展。

VISTA 在炎症调控中起非常重要的作用, 对 T 细胞、B 细胞等均有调节作用, VISTA 在不同疾病的调控作用和机制上存在差异, 这导致了其在不同情况下产生的效果也不尽相同。其中对 T 细胞的研究最为广泛。VISTA 能够抑制初始 T 细胞的活化, 从而维持 T 细胞静息状态, 这对于外周免疫耐受至关重要[13]。有研究表明, 在体外重新激活 VISTA, 可维持 T 细胞的静息状态并限制其过度激活, IFN- γ 、TNF- α 、IL-17A 等细胞因子也会相应被抑制[14]。结肠炎通常为 Th17 细胞数量的增加和 Treg 细胞数量的减少保持平衡[15]。Treg 细胞和 Th17 细胞都与 IBD 的发展有作用, Treg 细胞起重要的抗炎和免疫调节的作用, 而 Th17 细胞被认为起重要的致病作用[16]。Th17 细胞产生大量细胞因子如 IL-17A、IL-17F、IL-21 和 IL-22 等, 并表达相关转录因子 ROR γ t, Th17 细胞向致病性表型转变的关键驱动因素是 IL-23, IL-23 可诱导 PR 结构域锌指蛋白 1 (PRDM1), 与 ROR γ t、STAT3 共同增强 IL-23R、IL-17A、GM-CSF131 等促炎分子的表达, 在 IBD 患者的肠道炎症发展中有重要作用[15] [17]。IL-17A 是 IL-17 家族中研究最广泛的细胞因子, 其主要作用是促进炎症反应, 在病理条件下, 体内 IL-17 的平衡被打破, 其分泌增加。体内过度的 IL-17 产生会导致某些免疫疾病的发生和加重[18]。Lines 等[19]发现, VISTA 具有免疫抑制和免疫调节的功能, 抑制 T 细胞的增殖, 同时抑制细胞因子产生, 此外, 白细胞介素-2 (IL-2)可调节 T 细胞增殖, 但即使在 IL-2 的水平异常升高的情况下, 这些细胞因子也只能部分抵消低浓度 VISTA-Ig 的抑制作用, 说明 VISTA 抑制作用更强。Zheng 等[20]的研究表明, VISTA 在自身免疫性疾病中的潜在作用, 降低自身抗原的 T 细胞免疫反应, 并限制了自身免疫性疾病的发展, 它可能通过抑制免疫细胞的活化增殖和减少炎症介质的释放来缓解疾病, 说明 VISTA 在调节免疫反应和炎症介质平衡中可能起着关键作用。

上述观点认为 VISTA 在 IBD 中具有保护作用, 而相反的观点是, Li 等[21]发现 VISTA 是结肠炎发病的关键致病分子, 其通过与肠道干细胞表面的 LRIG1 结合, 减少脂肪酸氧化、阻碍肠道上皮修复, 加重结肠炎的进展, VISTA 阻断为 IBD 的治疗提供了新的潜在靶点。而随着 IBD 肠道黏膜持续性炎症反应, 肠道黏膜细胞在反复损伤中可能发生基因突变, 逐渐转变为癌前病变, 最终发展为结肠癌。

4. VISTA 在消化道恶性肿瘤中的作用

4.1. VISTA 与胃癌

胃癌作为消化系统中发病率较高且预后较差的恶性肿瘤, 其免疫逃逸机制及免疫治疗策略的相关研究逐渐获得重视。研究表明, VISTA 表达升高与不良预后和生存率降低相关, 显示出 VISTA 表达可以作为癌症预后和预测标志物的前景[22]。在胃癌中, VISTA 主要表达于胃癌肿瘤微环境的免疫细胞及部分肿瘤细胞, 肿瘤血管内皮细胞也有表达; 其高表达与胃癌患者低分化肿瘤、高增殖活性相关, 直接增强胃癌细胞侵袭转移能力, 通过塑造免疫抑制微环境介导免疫逃逸[23]。另外, 有研究表明, VISTA 主要表达于胃癌肿瘤相关巨噬细胞(TAMs), 而非恶性上皮细胞或其他免疫细胞, TAMs 中 VISTA mRNA 与蛋白水平显著高于 CD8⁺ T 细胞及胃癌细胞; VISTA 是胃癌中调控免疫抑制的关键检查点分子, 通过在 TAMs 上高表达抑制 CD8⁺ T 细胞功能, 导致 PD-1 抑制剂耐药, 阻断 VISTA 可重塑 TAMs、激活 CD8⁺ T 细胞, 并与 PD-1 抑制剂产生协同抗肿瘤效应[24]。因此, VISTA 是消化系统肿瘤免疫治疗的潜在靶点, 尤其对于 PD-1/PD-L1 抑制剂耐药患者, VISTA 抑制剂联合 PD-1 抑制剂、化疗、抗血管生成药物治疗效果显著[25]。此外, VISTA 的表达在不同胃癌亚型中也表现出差异, 如在胃癌中的不同基因突变亚型如 PIK3CA H1047X 突变患者中, VISTA 表达显著升高, 提示其可能参与特定分子亚型的免疫调节[26]。综上, VISTA 在胃癌中的高表达与肿瘤进展和免疫逃逸密切相关, 应用联合免疫检查点抑制剂也可能成为未来方向。

4.2. VISTA 与结直肠癌

结直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤, 其肿瘤免疫微环境复杂多变, VISTA 的作用也逐渐被证实。结直肠癌患者的 VISTA 表达动态变化, 且与肿瘤免疫浸润特征密切相关, 影响肿瘤的逃逸能力[25]。VISTA 在肿瘤细胞周围的微环境中表达水平的升高, 可能与肿瘤细胞躲避免疫系统监控的能力有关。肿瘤细胞的快速增长会消耗更多的氧气, 而氧气减少导致局部缺氧的环境形成, 缺氧条件下, 缺氧诱导因子 HIF1 α 的激活可以促进 VISTA 的表达, VISTA 启动子具有一个缺氧结合元件, 缺氧诱导因子 HIF-1 α 会与之结合, 并上调 VISTA 的表达[27], 同时, 缺氧诱导因子(HIF)的脯氨酸羟化反应速率降低, 导致 HIF1 蛋白水平升高。Deng 等[28]认为, 缺氧可以促进肿瘤进展, 直接促进新生血管生成, 并且支持免疫抑制性肿瘤相关免疫浸润; 在结直肠癌患者中, 缺氧诱导因子(HIF)-1 α 作为缺氧的一个替代指标, 与 VISTA 表达相关, HIF-1 α 能够与 VISTA 启动子中的特定的缺氧序列相结合, 从而促进髓系细胞中 VISTA 表达的增加。在结直肠癌患者中, 肿瘤浸润免疫细胞的 VISTA 表达与肿瘤早期、错配修复缺陷及良好预后相关[29]。另有一项研究表明, VISTA 高表达与生存期、肿瘤浸润淋巴细胞数量增加以及肿瘤分期相关[30]。上述结果存在差异性, 可能与肿瘤浸润程度、炎症因子水平、抗体特异性差异有关。结肠癌大鼠应用抗 VISTA 抗体后会导致 IFN- γ 及其他炎症细胞因子的产生增加, 激活抗肿瘤免疫应答, 抑制肿瘤生长, 延长大鼠生存期[31]。

4.3. VISTA 与肝细胞癌

肝细胞癌是发病率和死亡率较高的肝脏恶性肿瘤, 其免疫微环境对疾病进展和治疗具有重要影响。VISTA 有两个具有免疫抑制功能的结合伴侣, 即 PSGL-1 和 VSIG3, VSIG3 可由肝细胞癌的肿瘤细胞表

达[32]。肝细胞癌的肿瘤细胞中 VISTA 的表达与患者预后更好有相关性[33]。在肝癌的肿瘤微环境中, VISTA 可能通过多种机制维持免疫抑制状态, 如支持髓系来源抑制细胞的功能、限制抗原提呈细胞的能力、维持 T 细胞静止状态等, 这些机制可能导致肝癌对传统 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗反应不佳, 而阻断 VISTA 有望恢复或增强抗肿瘤免疫[34]。Shekari 等[35]的研究表明, 抑制 VISTA 信号通路可显著降低肝癌细胞的生长速率, 并且能延长肝癌小鼠的生存期, 直接表明 VISTA 对肝癌细胞的生长具有促进作用, 其信号通路可能是维持肝癌细胞恶性增殖的关键环节之一, 为肝癌治疗提供了明确的靶点方向。因此, VISTA 在肝细胞癌中具有重要的地位, 结合靶向和免疫的综合策略将会是未来肝细胞癌治疗新的突破点。

4.4. VISTA 靶向治疗与消化道疾病的研究

VISTA 通过与多种免疫抑制性细胞相互作用介导免疫逃逸, 突出了消化道肿瘤免疫治疗干预靶点的重要性[36]。激活 VISTA 的免疫抑制功能, 调控免疫相关疾病或抑制过度免疫反应, 包括 MH5A 抗体、mam82 模拟分子[37]。对于 VISTA 小分子激动剂的开发是目前研究的热点之一。相比于生物制剂, 小分子激动剂在给药途径、成本及患者预后等方面具有明显优势[38]。通过调节 VISTA 的表达或功能, 可能有助于缓解炎症性肠病患者的症状并改善其预后, VISTA 的激动剂可以通过减少 T 细胞增殖、平衡 T 细胞与调节性 T 细胞(Tregs)比例, 减少炎症反应, 从而在炎症性及自身免疫性疾病的治疗中发挥作用[39]。VISTA 与其他免疫检查点如 PD-1 和 CTLA-4 存在复杂的相互作用, 将 VISTA 激动剂与其他免疫调节剂联合使用, 治疗效果较单药更好, VISTA 与 PD-1 或 CTLA-4 的联合阻断可以增强抗肿瘤免疫反应, 改善患者的预后[40]。

免疫治疗相关的新药物的临床试验成为目前研究的重要环节, VISTA 拮抗剂在晚期、转移及难治性胃肠道肿瘤中具有疗效。VISTA 拮抗剂联合治疗成为极具研究价值的方向, 目前已研究的实验药物例如 JNJ-61610588、CI-8993、CA-170 均有效果。JNJ-61610588 是一种人源抗 VISTA 单克隆抗体, 在临床试验中该药物静脉给药具有安全性, 大多数肿瘤患者未出现明显副作用, 但研究现已终止[41]。CI-8993 是针对人免疫球蛋白抗 VISTA 单克隆抗体, 阻断失活 T 淋巴细胞对肿瘤微环境及患者预后产生显著影响, 具有较高的研究价值[42]。CA-170 是目前唯一进入 II 期临床试验的小分子拮抗剂, 既靶向 VISTA, 同时又对 PD-1/PD-L1 及其他免疫检查点也有作用, 调节 PD-L1 和 VISTA 两条免疫信号通路, 起到抗肿瘤疗效[43]。

5. 结论与展望

本文通过深入探讨和分析 VISTA 与消化系统疾病之间的关系, 阐述了 VISTA 在消化系统疾病中的作用机制。作为一种新型的免疫检查点, VISTA 参与了很多疾病的发生及发展, 其中与炎症性疾病和消化道肿瘤紧密相连。VISTA 双向调控功能在调节免疫耐受和免疫激活方面提供了新的作用机制, 这一点与 PD-1/PD-L1 通路完全不同。这不仅克服了很多药物存在耐药性, 而且也是胃癌、结直肠癌和肝细胞癌等消化道肿瘤的治疗靶点。很多临床结果发现, 应用 VISTA 靶向药物可以延缓肿瘤进展, 进而改善患者的生存期; VISTA 还可以作用于相关的信号通路, 参与炎症性肠病等疾病的发生与进展。但是, 当前关于 VISTA 的研究仍存在一定的局限性, 在不同疾病中的作用机制和药物安全性尚有待进一步明确。所以, 我们今后需要继续研究 VISTA 在不同疾病中的调控机制, 找到更安全的靶向药物, 为临床治疗提供新的治疗方案。

参考文献

- [1] Deng, Y., Shi, M., Yi, L., Naveed Khan, M., Xia, Z. and Li, X. (2024) Eliminating a Barrier: Aiming at VISTA, Reversing

- MDSC-Mediated T Cell Suppression in the Tumor Microenvironment. *Heliyon*, **10**, e37060. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e37060>
- [2] Tagliamento, M., Agostinetti, E., Borea, R., Brandão, M., Poggio, F., Addeo, A., *et al.* (2021) VISTA: A Promising Target for Cancer Immunotherapy? *ImmunoTargets and Therapy*, **10**, 185-200. <https://doi.org/10.2147/itt.s260429>
 - [3] Hosseinkhani, N., Derakhshani, A., Shadbad, M.A., Argentiero, A., Racanelli, V., Kazemi, T., *et al.* (2021) The Role of V-Domain Ig Suppressor of T Cell Activation (VISTA) in Cancer Therapy: Lessons Learned and the Road Ahead. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 676181. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.676181>
 - [4] Tang, X., Xiong, Y., Shi, X., Zhao, Y., Shi, A., Zheng, K., *et al.* (2022) IGSF11 and VISTA: A Pair of Promising Immune Checkpoints in Tumor Immunotherapy. *Biomarker Research*, **10**, Article No. 49. <https://doi.org/10.1186/s40364-022-00394-0>
 - [5] Mehta, N., Maddineni, S., Mathews, I.I., Andres Parra Sperberg, R., Huang, P. and Cochran, J.R. (2019) Structure and Functional Binding Epitope of V-Domain Ig Suppressor of T Cell Activation. *Cell Reports*, **28**, 2509-2516.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.073>
 - [6] Emaldi, M., Alamillo-Maeso, P., Rey-Iborra, E., Mosteiro, L., Lecumberri, D., Pulido, R., *et al.* (2024) A Functional Role for Glycosylated B7-H5/VISTA Immune Checkpoint Protein in Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *iScience*, **27**, Article ID: 110587. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110587>
 - [7] Wang, G., Tai, R., Wu, Y., Yang, S., Wang, J., Yu, X., *et al.* (2020) The Expression and Immunoregulation of Immune Checkpoint Molecule VISTA in Autoimmune Diseases and Cancers. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **52**, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.02.002>
 - [8] Gao, Y., He, Y., Tang, Y., Chen, Z. and Qu, M. (2024) VISTA: A Novel Checkpoint for Cancer Immunotherapy. *Drug Discovery Today*, **29**, Article ID: 104045. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.104045>
 - [9] Kuklinski, L.F., Yan, S., Li, Z., Fisher, J.L., Cheng, C., Noelle, R.J., *et al.* (2018) VISTA Expression on Tumor-Infiltrating Inflammatory Cells in Primary Cutaneous Melanoma Correlates with Poor Disease-Specific Survival. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **67**, 1113-1121. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2169-1>
 - [10] Zhang, Y., Zhang, X., Han, J., Guo, Y., Yang, F., Li, F., *et al.* (2023) Downregulated VISTA Enhances Th17 Differentiation and Aggravates Inflammation in Patients with Acute-On-Chronic Liver Failure. *Hepatology International*, **17**, 1000-1015. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10505-0>
 - [11] Ren, R., Chang, X., Chen, C., Yu, H. and Han, L. (2023) VISTA as a Prospective Immune Checkpoint in Gynecological Malignant Tumors: A Review of the Literature. *Open Medicine*, **18**, Article ID: 20230866. <https://doi.org/10.1515/med-2023-0866>
 - [12] Zhu, Z., Ding, R., Yu, W., Liu, Y., Zhou, Z. and Liu, C. (2025) YAP/TEAD4/SP1-Induced VISTA Expression as a Tumor Cell-Intrinsic Mechanism of Immunosuppression in Colorectal Cancer. *Cell Death & Differentiation*, **32**, 911-925. <https://doi.org/10.1038/s41418-025-01446-2>
 - [13] ElTanbouly, M.A., Zhao, Y., Nowak, E., Li, J., Schaafsma, E., Le Mercier, I., *et al.* (2020) VISTA Is a Checkpoint Regulator for Naïve T Cell Quiescence and Peripheral Tolerance. *Science*, **367**, eaay0524. <https://doi.org/10.1126/science.aay0524>
 - [14] ElTanbouly, M.A., Zhao, Y., Schaafsma, E., Burns, C.M., Mabaera, R., Cheng, C., *et al.* (2021) VISTA: A Target to Manage the Innate Cytokine Storm. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 595950. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.595950>
 - [15] Wang, S., Su, W., Wu, X. and Dong, W. (2024) Restoring Treg/Th17 Cell Balance in Ulcerative Colitis through HRas Silencing and MAPK Pathway Inhibition. *International Immunopharmacology*, **130**, Article ID: 111608. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.111608>
 - [16] Brand, S. (2009) Crohn's Disease: Th1, Th17 or Both? The Change of a Paradigm: New Immunological and Genetic Insights Implicate Th17 Cells in the Pathogenesis of Crohn's Disease. *Gut*, **58**, 1152-1167. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.163667>
 - [17] Schnell, A., Littman, D.R. and Kuchroo, V.K. (2023) TH17 Cell Heterogeneity and Its Role in Tissue Inflammation. *Nature Immunology*, **24**, 19-29. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01387-9>
 - [18] Huangfu, L., Li, R., Huang, Y. and Wang, S. (2023) The IL-17 Family in Diseases: From Bench to Bedside. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 402. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01620-3>
 - [19] Lines, J.L., Pantazi, E., Mak, J., Sempere, L.F., Wang, L., O'Connell, S., *et al.* (2014) VISTA Is an Immune Checkpoint Molecule for Human T Cells. *Cancer Research*, **74**, 1924-1932. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-13-1504>
 - [20] Zheng, M., Zhang, Z., Yu, L., Wang, Z., Dong, Y., Tong, A., *et al.* (2023) Immune-Checkpoint Protein VISTA in Allergic, Autoimmune Disease and Transplant Rejection. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1194421. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1194421>
 - [21] Li, M., Chen, B., Wang, Z., Guo, R., Xiong, N., Qian, Y., *et al.* (2025) Macrophage-Derived VISTA Engages with LRIG1

- and Hinders Gut Epithelial Repair in Colitis. *Cellular & Molecular Immunology*, **22**, 1379-1397. <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01338-y>
- [22] 吴昊宇, 蒋敬庭. 新型免疫检查点分子 VISTA 的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2024, 31(3): 283-288.
 - [23] Niu, X., Li, B., Luo, F., Li, W., Zhou, X. and Zhao, W. (2025) VISTA as a Context-Dependent Immune Checkpoint: Implications for Tumor Immunity and Autoimmune Pathogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1880**, Article ID: 189351. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2025.189351>
 - [24] Cao, Y., Yu, K., Zhang, Z., Gu, Y., Gu, Y., Li, W., *et al.* (2024) Blockade of V-Domain Immunoglobulin Suppressor of T-Cell Activation Reprograms Tumour-Associated Macrophages and Improves Efficacy of PD-1 Inhibitor in Gastric Cancer. *Clinical and Translational Medicine*, **14**, e1578. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1578>
 - [25] Chmiel, P., Gęca, K., Michalski, A., Kłosińska, M., Kaczyńska, A., Polkowski, W.P., *et al.* (2023) Vista of the Future: Novel Immunotherapy Based on the Human V-Set Immunoregulatory Receptor for Digestive System Tumors. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 9945. <https://doi.org/10.3390/ijms24129945>
 - [26] Choi, S., Kim, H., Heo, Y.J., Kang, S.Y., Ahn, S., Lee, J., *et al.* (2023) PIK3CA Mutation Subtype Delineates Distinct Immune Profiles in Gastric Carcinoma. *The Journal of Pathology*, **260**, 443-454. <https://doi.org/10.1002/path.6134>
 - [27] ElTanbouly, M.A., Schaafsma, E., Noelle, R.J. and Lines, J.L. (2020) VISTA: Coming of Age as a Multi-Lineage Immune Checkpoint. *Clinical and Experimental Immunology*, **200**, 120-130. <https://doi.org/10.1111/cei.13415>
 - [28] Deng, J., Li, J., Sarde, A., Lines, J.L., Lee, Y., Qian, D.C., *et al.* (2019) Hypoxia-Induced VISTA Promotes the Suppressive Function of Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Tumor Microenvironment. *Cancer Immunology Research*, **7**, 1079-1090. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-18-0507>
 - [29] Hou, Z., Pan, Y., Fei, Q., Lin, Y., Zhou, Y., Liu, Y., *et al.* (2020) Prognostic Significance and Therapeutic Potential of the Immune Checkpoint VISTA in Pancreatic Cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **147**, 517-531. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03463-9>
 - [30] Zong, L., Yu, S., Mo, S., Zhou, Y., Xiang, Y., Lu, Z., *et al.* (2020) High VISTA Expression Correlates with a Favorable Prognosis in Patients with Colorectal Cancer. *Journal of Immunotherapy*, **44**, 22-28. <https://doi.org/10.1097/cji.0000000000000343>
 - [31] Thakkar, D., Paliwal, S., Dharmadhikari, B., Guan, S., Liu, L., Kar, S., *et al.* (2022) Rationally Targeted Anti-Vista Antibody That Blockades the C-C' Loop Region Can Reverse VISTA Immune Suppression and Remodel the Immune Microenvironment to Potently Inhibit Tumor Growth in an Fc Independent Manner. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **10**, e003382. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003382>
 - [32] Yuan, L., Tatineni, J., Mahoney, K.M. and Freeman, G.J. (2021) VISTA: A Mediator of Quiescence and a Promising Target in Cancer Immunotherapy. *Trends in Immunology*, **42**, 209-227. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.12.008>
 - [33] Zhang, R.J. and Kim, T.K. (2024) VISTA-Mediated Immune Evasion in Cancer. *Experimental & Molecular Medicine*, **56**, 2348-2356. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01336-6>
 - [34] Martin, A.S., Molloy, M., Ugolkov, A., von Roemeling, R.W., Noelle, R.J., Lewis, L.D., *et al.* (2023) VISTA Expression and Patient Selection for Immune-Based Anticancer Therapy. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1086102. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1086102>
 - [35] Shekari, N., Shanebandi, D., Kazemi, T., Zarredar, H., Baradaran, B. and Jalali, S.A. (2023) VISTA and Its Ligands: The Next Generation of Promising Therapeutic Targets in Immunotherapy. *Cancer Cell International*, **23**, Article No. 265. <https://doi.org/10.1186/s12935-023-03116-0>
 - [36] Schaafsma, E., Croteau, W., ElTanbouly, M., Nowak, E.C., Smits, N.C., Deng, J., *et al.* (2022) VISTA Targeting of T-Cell Quiescence and Myeloid Suppression Overcomes Adaptive Resistance. *Cancer Immunology Research*, **11**, 38-55. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-22-0116>
 - [37] Tao, T., Bo, L., Li, T., Shi, L., Zhang, H., Ye, B., *et al.* (2021) High-Affinity Anti-Vista Antibody Protects against Sepsis by Inhibition of T Lymphocyte Apoptosis and Suppression of the Inflammatory Response. *Mediators of Inflammation*, **2021**, Article ID: 6650329. <https://doi.org/10.1155/2021/6650329>
 - [38] Topcu, K.S.B. and Cacan, E. (2025) Twist1 Regulates the Immune Checkpoint vista and Promotes the Proliferation, Migration and Progression of Pancreatic Cancer Cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **29**, e70586. <https://doi.org/10.1111/jcmm.70586>
 - [39] Jung, M. and Bonavida, B. (2022) Targeting the V-Type Immunoglobulin Domain-Containing Suppressor to T Cell Activation (VISTA) with Agonist Monoclonal Antibodies in Autoimmunity. *Critical Reviews in Immunology*, **42**, 37-49. <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.2023047591>
 - [40] Noelle, R.J., Lines, J.L., Lewis, L.D., Martell, R.E., Guillaudeux, T., Lee, S.W., *et al.* (2023) Clinical and Research Updates on the VISTA Immune Checkpoint: Immuno-Oncology Themes and Highlights. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1225081. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1225081>

-
- [41] Iadonato, S., Ovechkina, Y., Lustig, K., Cross, J., Eyde, N., Frazier, E., *et al.* (2023) A Highly Potent Anti-Vista Antibody KVA12123—A New Immune Checkpoint Inhibitor and a Promising Therapy against Poorly Immunogenic Tumors. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1311658. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1311658>
- [42] Jiang, M., Bennani, N.N. and Feldman, A.L. (2017) Lymphoma Classification Update: T-Cell Lymphomas, Hodgkin Lymphomas, and Histiocytic/dendritic Cell Neoplasms. *Expert Review of Hematology*, **10**, 239-249. <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1281122>
- [43] Wu, C., Cao, X. and Zhang, X. (2021) VISTA Inhibitors in Cancer Immunotherapy: A Short Perspective on Recent Progresses. *RSC Medicinal Chemistry*, **12**, 1672-1679. <https://doi.org/10.1039/d1md00185j>