

基于整合素靶向 RGD 序列智能递送体系研究进展

王志彦^{1,2}, 周舒毅^{1,2}, 帖锐^{1,2}, 邢江艳^{2,3}, 孟宏^{1,2}, 靳玉娟^{1*}

(1. 北京工商大学, 北京, 100048;

2. 丝蛋白生物科技协同创新中心北京工商大学-奥丝美联合实验室, 北京, 100048;

3. 北京绮丝创新科技有限公司, 北京, 100085)

DOI:10.61369/CDCST.2026010013

摘 要: 本文综述了基于整合素靶向 RGD 序列智能递送体系的研究进展, 重点介绍了 RGD 序列修饰的脂质体、胶束等不同类型智能递送系统的构建策略、靶向机制及在皮肤递送、化妆品等领域的应用。同时, 分析了当前 RGD 递送体系面临的挑战, 并对其未来发展方向进行了展望, 旨在为新型整合素靶向 RGD 序列智能递送体系的研发提供参考。

关键词: 整合素; RGD 序列; 靶向递送; 智能递药系统

第一作者简介: 王志彦, 博士研究生, 就读于北京工商大学轻工科学与工程学院, 从事丝素蛋白载体相关研究。

E-mail: 18790580370@qq.com.



王志彦

在现代生物医药领域, 如何实现药物的精准递送以提高疗效、降低毒副作用是递药系统研究的核心目标之一。细胞表面受体介导的靶向递药策略因具有高特异性、高选择性等优势, 成为当前研究的热点方向。整合素是一类广泛存在于细胞表面的跨膜糖蛋白受体, 由 α 和 β 两个亚基组成, 目前已发现 24 种不同的整合素亚型, 其能与细胞外基质 (ECM) 中的多种配体结合, 参与细胞黏附、迁移、增殖及信号转导等多种生理过程^[1,2]。

RGD 序列是存在于多种细胞外基质蛋白中的一个三肽序列, 其能与 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 等多种整合素特异性结合, 这种结合具有亲和力高、特异性强的特点^[3]。基于这一特性, RGD 序列被广泛用于修饰各类递药载体, 构建整合素靶向的智能递送体系。以实现实现药物在病灶部位可控释放, 进一步提高药物的治疗效果。本文将从整合素与 RGD 序列的相互作用机制出发, 回顾基于整合素靶向 RGD 序列智能递送体系 (RGDTS) 的研究进展, 并对当前存在的问题以及未来发展方向进行分析和展望。

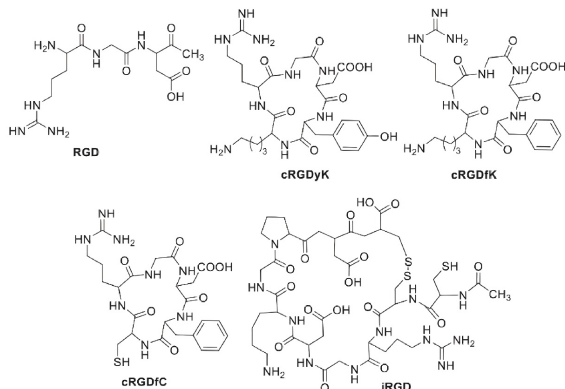
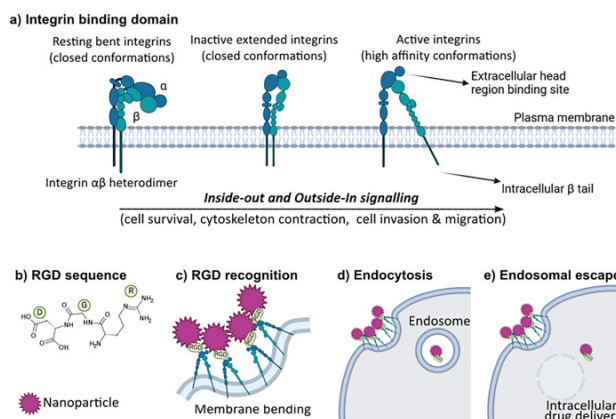


图1 常见 RGD 肽序列图

1. 整合素与 RGD 序列的相互作用机制

1.1 整合素的结构与功能特点

整合素由 α 和 β 两个跨膜亚基通过非共价键连接形成异二聚体, 每个亚基均由胞外域、跨膜域和胞内域三部分组成。其中, 胞外域是配体结合的关键区域, 不同整合素亚型的胞外域结构存在差异, 决定了其配体结合的特异性^[4]。例如, $\alpha v\beta 3$ 整合素的胞外域可形成一个特定的口袋结构, 能与 RGD 序列中的精氨酸 (Arg) 胍基、天冬氨酸 (Asp) 羧基及甘氨酸 (Gly) 主链形成多重氢键和静电相互作用, 进而实现特异性结合^[5]。一些整合素和 RGD 序列的识别如图 2 所示^[6]。



注: a) 整合素结合域: α 和 β 亚基形成非共价键, 形成各种跨膜受体蛋白。整合素与共享三肽 RGD 基序的 ECM 蛋白相互作用。b) RGD 肽序列。c) 活性整合素识别和结合 RGD 会诱导细胞膜变形。d) 通过内吞作用内吞 RGD-NPs。e) 细胞内释放: NPs 逃离内体, 使其货物 (如 RNA、细胞抑制剂) 得以在细胞内输送^[6]。

图2 整合素和 RGD 序列识别过程

1.2 RGD 序列与整合素的结合特异性及影响因素

RGD 序列与整合素的结合具有一定的亚型特异性, 不

同结构的 RGD 衍生物与整合素亚型的亲和力存在差异。例如, 线性 RGD 序列对 $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$ 、 $\alpha 5 \beta 1$ 等整合素均有一定的结合能力, 而环化 RGD 序列因构象更稳定, 与 $\alpha v \beta 3$ 整合素的亲和力显著高于线性 RGD 序列, 且对 $\alpha v \beta 5$ 整合素的结合特异性也有所提高^[7]。此外, RGD 序列的修饰也会对其与整合素的结合能力产生影响。例如, PEG 修饰可提高 RGD 序列的水溶性和体内稳定性, 但过量的 PEG 链可能会对 RGD 序列与整合素的结合产生空间位阻, 降低靶向效率^[8]。

除了结构和修饰方式, 整合素的表达水平和激活状态也是影响两者结合的重要因素。在正常组织中, 整合素的表达水平较低且多处于未激活状态, 而在肿瘤组织或炎症部位, 整合素不仅表达水平显著升高, 且多处于激活状态, 其胞外域的配体结合口袋结构更易与 RGD 序列结合^[4]。这种整合素表达和激活状态的差异, 为 RGDTS 实现病灶部位的特异性富集提供了基础。

2. RGDTS 类型及研究进展

RGDTS 可根据载体类型分为脂质体、纳米粒、胶束、水凝胶等多种类型, 不同类型的递送体系具有各自的特点和优势, 且均通过结合智能响应机制实现药物的精准递送和可控释放。

2.1 RGD 修饰的脂质体递送体系

脂质体是由磷脂双分子层形成的封闭囊泡结构, 具有良好的生物相容性、生物可降解性和药物包封能力, 是目前研究最为广泛的递药载体之一。RGD 序列修饰的脂质体可通过 RGD 与整合素的特异性结合, 实现靶向递送功能^[9]。

D- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯 (TPGS) 是一种有效且相对安全的大分子, 可用于开发药物封装脂质体。采用载有 182.3 纳米 DTX 的 RGD-TPGS 修饰脂质体 (RGD-TPGS-LIP/DTX) 进行体内研究, 结果显示这些靶向脂质体在 4 小时治疗后疗效约是市售制剂 Docel™ 的 5 倍^[10]。吉西他滨 (GEM) 是一种胞苷类似物, 用于治疗多种实体瘤。它在复制过程中附着于生长中的 DNA 链并阻止其生长, 从而导致细胞凋亡。RGD 修饰的 DSPE 和 β -环糊精 (β -CD)-DSPE 自组装成脂质体, 可靶向共递送抗纤维化药物吡非尼酮 (PFD) 和化疗药物吉西他滨 (GEM)。该靶向制剂增强了药物渗透性和化疗效果^[11]。

血脑屏障是胶质瘤治疗的主要障碍。为增强对羟基苯甲酸 (pHA) 靶向血脑屏障的能力, 研究人员设计了一种 Y 型

cRGDyK 修饰的 pHA 脂质体, 用于装载多柔比星 (cRGDyK-pHA-LIP/DOX)。该靶向制剂展现出显著的抗胶质瘤效果, 其存活时间较非靶向脂质体 (26.5 天) 延长 36.5 天^[12]。胶质瘤患者预后较差且易复发, 这主要归因于血管生成模拟物 (VM) 和脑癌干细胞 (BCSCs) 的形成。因此, 评估药物对 VM 和 BCSCs 的抑制作用至关重要。多功能串联肽 cRGDfK-R8 修饰的 PTX 脂质体 (粒径 107.6 纳米, cRGDfK-R8-LIP/PTX) 对 BCSCs 具有高效靶向能力, 同时表现出显著抑制 BCSCs 增殖和诱导 VM 通道破坏的活性^[13]。

2.2 RGD 修饰的胶束递送体系

聚合物胶束作为药物载体在制药领域备受关注, 其制备方法是利用两亲性嵌段共聚物在超过临界胶束浓度的浓度下自组装形成。疏水性胶束核心特别适合包裹疏水性药物分子。许多 RGD 修饰的聚合物胶束在癌症化学药物治疗中发挥着关键作用。

PEG-PLA 是一种广泛使用的两亲性嵌段共聚物。紫杉醇 (PTX) 及其衍生物多西他赛 (DTX) 通过破坏微管网络触发细胞凋亡^[14], 但存在溶解度低和剂量限制性毒性的缺点。在一项研究中采用 RGD 基序连接到共聚物的亲水端, 制备了载 DTX 靶向胶束 (cRGDfK-PEG-PLA/PEGPLA/DTX)。与不含 cRGDfK 基序的非靶向胶束相比, 载药胶束被 HeLa 细胞良好摄取并表现出良好的细胞毒性。给药 24 小时后, 癌细胞的生长抑制率提高了 20%^[15]。Ruan 等人设计了一种环状主链 RGD (sRGD) 配体来修饰 PEG-PLA^[16]。载 PTX 的 sRGD-PEG-PLA 胶束 (sRGD-PEG-PLA/PEG-PLA/PTX) 显示出增强的抗胶质瘤疗效, 且荷瘤小鼠的生存时间显著延长。顺铂在抗肿瘤化疗中具有深远影响, 通过形成 DNA 交联抑制 DNA 复制。(1,2-二氨基环己烷) 铂 (II) (DACHPt) 是顺铂的类似物, 其毒性低于顺铂且与顺铂无交叉耐药性, 但其低水溶性限制了其临床应用^[17]。

3. 基于整合素靶向 RGD 序列智能递送体系的应用领域

3.1 肿瘤治疗

肿瘤治疗是 RGDTS 最为主要的应用领域。由于多种整合素亚型在肿瘤细胞和肿瘤血管内皮细胞表面高表达, RGD 修饰的智能递送体系可通过与整合素的特异性结合, 实现药物向肿瘤组织的精准递送, 同时结合智能响应机制, 在肿瘤部位实现药物的可控释放, 提高药物的抗肿瘤

效果,降低毒副作用^[18,19]。

在实体瘤治疗中, RGD 修饰的智能递送体系可用于递送化疗药物、放疗增敏剂、光疗药物、基因药物等多种治疗药物。例如, RGD 修饰的 pH 敏感脂质体包载 DOX 可用于乳腺癌、肺癌等实体瘤的治疗^[20]; RGD 修饰的金纳米壳包载 DOX 可用于卵巢癌、肝癌等实体瘤的光热-化疗协同治疗; RGD 修饰的 MMPs 响应型胶束包载 siRNA 可用于沉默肿瘤相关基因, 实现基因治疗。此外, RGD 修饰的智能递送体系还可用于肿瘤的免疫治疗, 例如, 将免疫检查点抑制剂(如 PD-1 抗体、PD-L1 抗体)负载到 RGD 修饰的纳米粒中, 可实现向肿瘤免疫微环境的靶向递送, 增强免疫治疗效果^[21]。

3.2 抗炎治疗

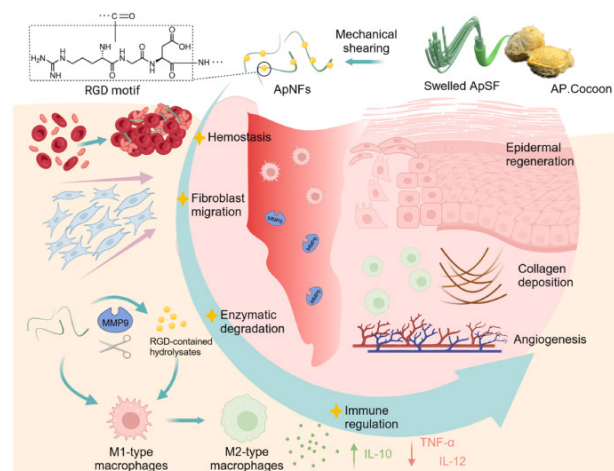
炎症反应是机体对损伤或感染的一种防御反应, 但过度或持续的炎症反应会导致多种炎症性疾病的发生, 如类风湿关节炎、炎症性肠病、银屑病等^[22]。研究发现, 在炎症部位, 免疫细胞(如中性粒细胞、巨噬细胞)表面的整合素(如 $\alpha 4 \beta 1$ 、 $\alpha L \beta 2$ 等)呈现高表达状态, 参与免疫细胞的迁移和炎症反应的调控。因此, 以炎症部位免疫细胞表面的整合素为靶点, 构建 RGD 修饰的智能递送体系, 有望实现抗炎药物向炎症部位的精准递送, 提高抗炎效果, 降低全身毒副作用^[23]。

例如, Koning 等构建了一种表面偶联 RGD 肽的脂质体, 用于包载地塞米松(DEX)用于类风湿关节炎的治疗, 能够在体内炎症部位特异性结合 VECs, 以导致内吞, 实现高效细胞内药物递送, 该脂质体能够快速靶向炎症 DEX 输送到关节炎受累部位的 VECs, 在大鼠模型中效果显著^[24]。

3.3 创面修复与组织工程

在创面修复和组织工程领域, 细胞的黏附、增殖和分化是创面愈合和组织再生的关键过程。RGD 序列作为细胞外基质蛋白的重要组成部分, 能与细胞表面的整合素特异性结合, 促进细胞的黏附、增殖和分化。因此, RGDTS 可用于包载生长因子、干细胞等, 用于创面修复和组织再生。据报道, 慢性炎症和基质金属蛋白酶(MMP)引起的组织降解显著破坏了再上皮化并延缓糖尿病伤口的愈合过程^[25,26]。如图3所示, 一项研究从丝纤维中制备了 Ap 纳米纤维(ApNFs)。其固有的 Arg-Gly-Asp(RGD)基序可以和细胞膜上的整合素受体可特异性结合, 激活血小板加速凝固, 促进成纤维细胞迁移、黏附和扩散。这些可降解纳米纤维作为有效的竞争底物, 减少了 MMP 诱导的组织

降解。并且可通过 RGD 基序调节巨噬细胞极化, 激活巨噬细胞中的 JAK2-STAT5b 和 PI3K-Akt 信号通路, 同时抑制 NF- κ B、IL-17 和 TNF 信号通路。从而显著加速糖尿病和非糖尿病大鼠的伤口愈合^[27]。



注: ApNFs 具备促进止血和成纤维细胞迁移、抑制 MMP 诱导 ECM 降解及巨噬细胞极化转换(抑制炎症并促进胶原沉积)、血管形成和再上皮化以促进糖尿病创伤愈合的能力。

图3 ApNFs 制备与促愈合机制

在骨组织工程中, RGD 修饰的脂质体颗粒增强了巨噬细胞对脂质体的细胞内摄取以及 PSLs 的抗炎活性, 进而促进新骨的形成。根据 Wu 等人的报道, 通过将 RGD 肽修饰至脂质体表面的 RGD-PSLs 可以调控巨噬细胞的免疫调节作用及大鼠颅骨缺损的骨组织再生。RGD 肽增强巨噬细胞对 PSL 的吞噬作用, 尤其是在 PSLs 中含有 3% RGD 时。RGD-PSL 在抑制脂多糖诱导的促炎细胞因子(IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α)以及 CD86 表达方面也比 PSL 更有效。此外, RGD 促进了 PSL 诱导的 M2 极化: 3%-RGD-PSL 显著增强了 Arg-1、FIZZ1 和 YM-1 的 mRNA 表达, 以及 CD206 表达。在颅骨缺损模型中, 3%-RGD-PSL 治疗观察到 M2 显著增加, M1 巨噬细胞减少, 相比单用 PSL 效果。最后, 3%-RGD-PSLs 也加速了新骨的形成。因此, 这些结果表明 RGD-PSLs 的强效免疫调节作用增强了骨组织再生^[28]。

3.4 化妆品应用

RGD 类化妆品原料的结构修饰与功能优化是核心进展方向, 通过化学改性及生物工程技术, 显著提升了成分的稳定性、靶向性与皮肤相容性。在结构修饰方面, 酰胺化、脂肪酸酰化、环化等技术得到广泛应用: 华浚生物开发的 RGD 酰胺化透明质酸通过键合取代将 RGD 肽与透明质酸结合, 形成具有生物黏附特性的“智能分子锚”, 其 24h 皮肤累计渗透量提升 51.57%, 丝聚蛋白与 AQP3 蛋白表达量分别提升 183.33% 和 262.50%。棕榈酰-RGD 通过脂肪酸酰化修饰改善脂溶性, 临床研究证实其外用 12 周可显

著降低眼周皱纹评分、提升皮肤弹性与真皮密度，且无皮肤刺激性^[29]；将没食子酸与 RGD 肽共轭连接，在 50mg/kg 浓度下即可清除 85.0% 的自由基，同时抑制酪氨酸酶活性，兼具抗氧化与美白潜力^[30]。

4. 当前面临的挑战

尽管基于整合素的智能递送体系在基础研究和应用研究中取得了显著进展，但其仍面临包括靶向效率不足以及体内稳定性差等问题在内的诸多挑战。

由于肿瘤微环境具有复杂性和异质性，不同肿瘤类型、不同肿瘤分期的整合素表达水平存在差异，且肿瘤组织内存在高压、高间质液黏度等生理屏障，阻碍了递送体系向肿瘤深部的渗透；另一方面，RGD 序列在体内可能会与正常组织中低表达的整合素结合，导致非特异性摄取，降低靶向效率。

体内稳定性差是影响整合素的智能递送体系的另一主要原因。在体内循环过程中，载体容易受到血液中酶、抗体、补体等生物分子的攻击，导致载体结构破坏、药物泄漏或 RGD 序列降解，影响其体内稳定性和药效。例如，RGD 序列在体内可能会被蛋白酶降解，失去与整合素结合的能力；脂质体、胶束等载体在血液中可能会发生融合、聚集或被 MPS 吞噬，导致药物提前释放。此外，RGD 修饰的载体在通过肝脏、肾脏等器官时，可能会被快速清除，缩短其体内循环时间，降低其在病灶部位的富集效果。

5. 未来发展方向

针对目前 RGDTS 面临的挑战，结合生物医药领域的发展趋势，未来的研究方向可聚焦于以下几个方面：

(1) 可采用多靶点协同靶向策略提高递送体系的靶向效率，即同时修饰 RGD 序列以及其他靶向配体（如叶酸、CD44 等），实现对肿瘤组织、炎症部位的双重或多重靶向。例如，RGD 序列可靶向肿瘤细胞和肿瘤血管内皮细胞表面的整合素，叶酸可靶向肿瘤细胞表面高表达的叶酸受体，两者协同作用可进一步提高递送体系在肿瘤部位的富集效率。此外，还可将 RGD 序列与肿瘤微环境响应性配体结合，以实现“主动靶向+被动靶向”的协同，提高靶向精准性^[3]。

(2) 进一步优化 pH 响应、温度响应、酶响应等现有响应机制，提高响应灵敏度和药物释放效率。此外，还可探索新型响应机制，如光响应、磁响应、超声响应等，为智能递送体系的设计提供新的思路。

(3) 通过对现有载体材料进行 PEG 修饰、表面电荷调控、亲疏水性调节以提高其体内稳定性和生物相容性；还可探索新型天然高分子材料或合成高分子材料，结合不同载体材料的优势，提高递送体系的综合性能。

6. 结语

RGDTS 以其高特异性、高选择性和可控释放等优势，在肿瘤治疗、抗炎症治疗、创面修复与组织工程等领域展现出广阔的应用前景。目前，科研工作者已开发出如脂质体、纳米粒、胶束、水凝胶等多种类型的 RGDTS。然而，该类递送体系在靶向效率、体内稳定性、生物安全性及临床转化等方面仍面临诸多挑战。

未来，通过采用多靶点协同靶向策略、优化智能响应机制、改进载体材料等措施，有望进一步提高 RGDTS 的性能，推动其向临床应用与化妆品产业化双向转化。在生物医药领域，为疾病的精准治疗提供新的技术手段和治疗策略；在化妆品领域，凭借其精准靶向递送能力，可实现美白、抗衰、抗炎、修复等活性成分的皮肤靶向递送。同时，结合化妆品对安全性、温和性的严苛要求，优化 RGD 修饰载体的生物相容性与皮肤耐受性，有望解决传统护肤品中活性成分吸收率低、功效不均、潜在刺激等痛点，推动化妆品行业向“精准护肤”“智能护肤”方向升级。

参考文献

- [1] H. Javid, M.A. Oryani, N. Rezagholinejad, et al. RGD peptide in cancer targeting: Benefits, challenges, solutions, and possible integrin-RGD interactions[J]. *Cancer Medicine*, 2024,13(2): e6800.
- [2] M. Barczyk, S. Carracedo, D. Gullberg, Integrins[J]. *Cell Tissue Res*, 2010, 339:269-280.
- [3] B. Bogdanović, D. Fagret, C. Ghezzi, et al. Integrin Targeting and Beyond: Enhancing Cancer Treatment with Dual-Targeting RGD (Arginine-Glycine-Aspartate) Strategies[J]. *Pharmaceuticals*, 2024,17:1556.
- [4] M. Li, Y. Wang, M. Li, et al. Integrins as attractive targets for cancer therapeutics[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2021, 11:2726-2737.
- [5] Z. Liu, L. Yu, X. Wang, et al. Integrin ($\alpha v \beta 3$) Targeted RGD Peptide Based Probe for Cancer Optical Imaging[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2016,17(6):570-81.
- [6] S. Lorenzoni, C. Rodríguez-Nogales, M.J. Blanco-Prieto. Targeting tumor microenvironment with RGD-functionalized nanoparticles for precision cancer therapy[J]. *Cancer Letters*, 2025, 614:217536.
- [7] 李娜. 环形/线性 RGD 序列短肽与整合素 $\alpha v \beta 3$ 的反应动力学机制研究 [D]. 华南理工大学, 2016.

- [8] 苏晴. 靶向肽联合聚乙二醇化修饰的新型 cRGD-PEG-siRNA 分子肿瘤靶向作用及其生物分布研究 [D]. 南方医科大学, 2023.
- [9] H. Kuang, S.H. Ku, E. Kokkoli. The design of peptide-amphiphiles as functional ligands for liposomal anticancer drug and gene delivery[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2017:110–111.
- [10] Sonali, R.P. Singh, G. Sharma, et al. RGD-TPGS decorated theranostic liposomes for brain targeted delivery[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2016, 147:129–141.
- [11] T. Ji, S. Li, Y. Zhang, et al. An MMP-2 Responsive Liposome Integrating Antifibrosis and Chemotherapeutic Drugs for Enhanced Drug Perfusion and Efficacy in Pancreatic Cancer[J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2016, 8:3438–3445.
- [12] Z. Belhadj, M. Ying, X. Cao, et al. Design of Y-shaped targeting material for liposome-based multifunctional glioblastoma-targeted drug delivery[J]. *Journal of Controlled Release*, 2017, 255:132–141.
- [13] Y. Liu, L. Mei, Q. Yu, et al. Multifunctional Tandem Peptide Modified Paclitaxel-Loaded Liposomes for the Treatment of Vasculogenic Mimicry and Cancer Stem Cells in Malignant Glioma[J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2015, 7:16792–16801.
- [14] J. Das Neves, R. Nunes, A. Machado, et al. Polymer-based nanocarriers for vaginal drug delivery[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2015, 92:53–70.
- [15] C. Li, W. Wang, Y. Xi, et al. Design, preparation and characterization of cyclic RGDfK peptide modified poly(ethylene glycol)-block-poly(lactic acid) micelle for targeted delivery[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2016, 64: 303–309.
- [16] H. Ruan, X. Chen, C. Xie, et al. Stapled RGD Peptide Enables Glioma-Targeted Drug Delivery by Overcoming Multiple Barriers[J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2017, 9: 17745–17756.
- [17] F. Arnesano, M.I. Nardella, G. Natile. Platinum drugs, copper transporters and copper chelators[J]. *Coordination Chemistry Reviews*, 2018, 374:254–260.
- [18] B. Wang, D. Tang, J. Cui, et al. RGD-based self-assembling nanodrugs for improved tumor therapy[J]. *Front. Pharmacol*, 2024, 15: 1477409.
- [19] F. Wang, Y. Li, Y. Shen, et al., The Functions and Applications of RGD in Tumor Therapy and Tissue Engineering[J]. *IJMS*, 2013, 14: 13447–13462.
- [20] Y. Sun, C. Kang, F. Liu, et al. RGD Peptide - Based Target Drug Delivery of Doxorubicin Nanomedicine[J]. *Drug Development Research*, 2017, 78: 283–291.
- [21] 文雪君, 周吴昊, 郭志德, 等. 整合素 $\alpha v \beta 3$ 靶向放射性药物 ^{99m}Tc -RGD 联合抗 PD-L1 抗体增强肿瘤治疗效果的研究 [J]. *协和医学杂志*, 2023, 14(04):766–773.
- [22] E. Apostolova, P. Lukova, A. Balzhieva, et al. Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Effects of Fucoidan: A Review[J]. *Polymers*, 2020, 12: 2338.
- [23] E.J. Park, Y. Yuki, H. Kiyono, et al., Structural basis of blocking integrin activation and deactivation for anti-inflammation[J]. *J Biomed Sci*, 2015, 22: 51.
- [24] G.A. Koning, R.M. Schiffelers, M.H.M. Wauben, et al. Targeting of angiogenic endothelial cells at sites of inflammation by dexamethasone phosphate-containing RGD peptide liposomes inhibits experimental arthritis[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2006, 54: 1198–1208.
- [25] S. Zhang, G. Ge, Y. Qin, et al. Recent advances in responsive hydrogels for diabetic wound healing[J]. *Materials Today Bio*, 2023, 18: 100508.
- [26] H. Chen, N. Xue, Y. Zhang, et al. Robust visible-infrared image matching by exploiting dominant edge orientations[J]. *Pattern Recognition Letters*, 2019, 127: 3–10.
- [27] L. Duan, G. Liu, F. Liao, et al. Antheraea pernyi silk nanofibrils with inherent RGD motifs accelerate diabetic wound healing: A novel drug-free strategy to promote hemostasis, regulate immunity and improve re-epithelization[J]. *Biomaterials*, 2025, 318: 123127.
- [28] L. Wu, Y. Kim, G.M. Seon, et al. Effects of RGD-grafted phosphatidylserine-containing liposomes on the polarization of macrophages and bone tissue regeneration[J]. *Biomaterials*, 2021, 279:121239.
- [29] J.-S. Bae, J.M. Kim, J.Y. Kim, et al. Topical application of palmitoyl-RGD reduces human facial wrinkle formation in Korean women[J]. *Arch Dermatol Res*, 2017, 309:665–671.
- [30] S.Y. Shin, N.R. Song, M.H. Lee, et al. Galloyl-RGD, Derived from a Fusion of Phytochemicals and RGD Peptides, Regulates Photoaging via the MAPK/AP-1 Mechanism in Human Dermal Fibroblasts[J]. *Cosmetics*, 2024, 11:171.

Research Progress on Intelligent Delivery Systems Based on Integrin-Targeted RGD Sequences

Wang Zhi-yan^{1,2}, Zhou Shu-yi^{1,2}, Tie Rui^{1,2}, Xing Jiang-yan^{2,3}, Meng Hong^{1,2}, Jin Yu-juan^{1*}

(1. Beijing Technology and Business University, Beijing 100048;

2. Silk Protein Biotechnology Collaborative Innovation Center BTBU-AUSMA Joint Laboratory, Beijing 100048;

3. Beijing Qisi Innovation Technology Co., Ltd., Beijing 100085

Abstract : This review summarizes the research progress of integrin-targeted intelligent delivery systems based on the RGD sequence, with a focus on the construction strategies, targeting mechanisms, and applications in the field of transdermal delivery of different types of intelligent delivery systems modified with the RGD sequence, including liposomes, nanoparticles, micelles, and hydrogels. Meanwhile, the current challenges faced by RGD-based delivery systems are analyzed, and their future development directions are prospected, aiming to provide a reference for the research and development of novel integrin-targeted intelligent delivery systems based on the RGD sequence.

Keywords : integrin; RGD sequence; targeted delivery; intelligent drug delivery system