

整合素 $\alpha 6$ 靶向的肿瘤成像和治疗研究进展

王 春^{1,2*}, 唐晟杰², 邱 刚³, 周海宁^{2#}

¹成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都

²遂宁市中心医院胸外科, 四川 遂宁

³蓬溪县人民医院胸外科, 四川 遂宁

收稿日期: 2026年8月11日; 录用日期: 2026年9月5日; 发布日期: 2026年9月15日

摘 要

整合素是介导细胞粘附和信号传导的重要受体超家族, 在肿瘤的发生、侵袭、转移及治疗耐药中发挥关键作用, 是肿瘤诊疗的重要靶点。既往研究多聚焦于整合素 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha v\beta 5$, 但其临床转化效果有限。近年来, 整合素 $\alpha 6$ 因在多种恶性肿瘤中显著高表达, 与不良预后密切相关, 且作为重要的肿瘤干细胞标志物, 成为极具潜力的新兴诊疗靶点。基于靶向肽RWY及其优化衍生物, 研究者已开发出覆盖正电子发射断层扫描(PET)、单光子发射计算机断层扫描(SPECT)、磁共振成像(MRI)及近红外荧光(NIRF)系列的多模态分子探针。其中, SPECT探针^{99m}Tc-RWY已成功用于乳腺癌患者的首次人体成像, 验证了该靶点的临床转化可行性。在治疗层面, 功能阻断抗体、肽-药物偶联物(PDC)及纳米递药系统等策略在临床前模型中均展现出显著抗肿瘤活性。本文系统综述整合素 $\alpha 6$ 靶向分子影像与治疗领域的最新进展, 并展望以放射性核素偶联药物(RDC)为导向的诊疗一体化前景。

关键词

整合素 $\alpha 6$, 生物标志物, 分子成像, 靶向治疗, 诊疗一体化

Integrin $\alpha 6$ -Targeted Molecular Imaging and Targeted Therapy in Tumors: A Research Progress

Chun Wang^{1,2*}, Shengjie Tang², Gang Qiu³, Haining Zhou^{2#}

¹School of Medicine and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Thoracic Surgery, Suining Central Hospital, Suining Sichuan

³Department of Thoracic Surgery, Pengxi County People's Hospital, Suining Sichuan

Received: August 11, 2026; accepted: September 5, 2026; published: September 15, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王春, 唐晟杰, 邱刚, 周海宁. 整合素 $\alpha 6$ 靶向的肿瘤成像和治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 1560-1571. DOI: 10.12677/acm.2026.1693196

Abstract

Integrins are a major superfamily of transmembrane receptors that mediate cell adhesion and signal transduction. They play critical roles in tumor development, invasion, metastasis, and therapeutic resistance, making them attractive targets for cancer diagnosis and treatment. Previous studies have primarily focused on integrins $\alpha\text{v}\beta3$ and $\alpha\text{v}\beta5$; however, their clinical translation has achieved limited success. In recent years, integrin $\alpha6$ has emerged as a promising theranostic target because of its marked overexpression in multiple malignancies, its strong association with poor prognosis, and its role as a cancer stem cell marker. Based on the integrin $\alpha6$ -targeted peptide RWY and its optimized derivatives, a series of multimodal molecular probes have been developed for positron emission tomography (PET), single-photon emission computed tomography (SPECT), magnetic resonance imaging (MRI), and near-infrared fluorescence imaging (NIRF). Among them, the SPECT probe $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RWY has been successfully applied in a first-in-human imaging study of breast cancer. At the therapeutic level, strategies such as function-blocking antibodies, peptide-drug conjugates (PDCs), and nano-drug delivery systems have demonstrated significant antitumor efficacy in preclinical models. This review systematically summarizes the latest advances in integrin $\alpha6$ -targeted molecular imaging and therapy, and discusses the future prospects of theranostics guided by radiolabeled drug conjugates (RDCs).

Keywords

Integrin $\alpha6$, Biomarker, Molecular Imaging, Targeted Therapy, Theranostics

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

整合素(Integrins)是一类介导细胞与细胞外基质相互作用的重要跨膜受体,其异常表达和功能失调与肿瘤增殖、侵袭、转移及治疗抵抗等过程密切相关[1][2]。作为细胞表面受体,整合素兼具良好的药物可及性和明确的生物学功能,长期以来被认为是肿瘤诊断和治疗的重要靶点[3]。然而,早期研究主要集中于 $\alpha\text{v}\beta3$ 、 $\alpha\text{v}\beta5$ 等介导血管生成和细胞外基质重塑的整合素亚型,靶向策略仍面临靶点表达异质性及疗效预测不足等挑战[4]。因此,寻找具有更高肿瘤特异性和治疗潜力的新型整合素靶点成为精准肿瘤诊疗领域的重要方向。

整合素 $\alpha6$ 由 *ITGA6* 基因编码,是层粘连蛋白的主要受体之一,可与 $\beta1$ 或 $\beta4$ 亚基结合形成 $\alpha6\beta1$ 和 $\alpha6\beta4$ 两种异二聚体,二者通过介导肿瘤细胞与基底膜之间的相互作用,调控细胞黏附、迁移及信号转导过程[5]。在分子机制上,整合素 $\alpha6$ 与层粘连蛋白结合后可诱导受体聚集和活化,进一步激活 FAK、Src、PI3K/AKT 及 MAPK 等经典信号通路,并与 EGFR、ErbB2、VEGFR 及 c-Met 等受体酪氨酸激酶形成协同调控网络,共同促进肿瘤细胞增殖、生存、干性维持、侵袭转移以及治疗耐受等恶性生物学行为[1][6][7]。见图 1。此外,整合素 $\alpha6$ 还是多种肿瘤干细胞亚群的生物标志物,进一步扩展其在肿瘤诊疗中的价值[8]-[10]。

随着分子影像技术和靶向治疗策略的快速发展,多种针对整合素 $\alpha6$ 的 PET、SPECT、MRI 及近红外荧光成像探针相继被开发,并在肿瘤检测、疗效评估和预后预测等方面展现出良好的应用前景。同时,

基于抗体、靶向肽及纳米递药系统构建的整合素 $\alpha 6$ 靶向治疗策略也取得了重要进展。本文聚焦整合素 $\alpha 6$ 作为肿瘤诊疗靶点的应用价值，重点综述其在分子影像和靶向治疗领域的研究进展，以期整合素 $\alpha 6$ 靶向诊疗一体化的进一步开发和临床转化提供参考。

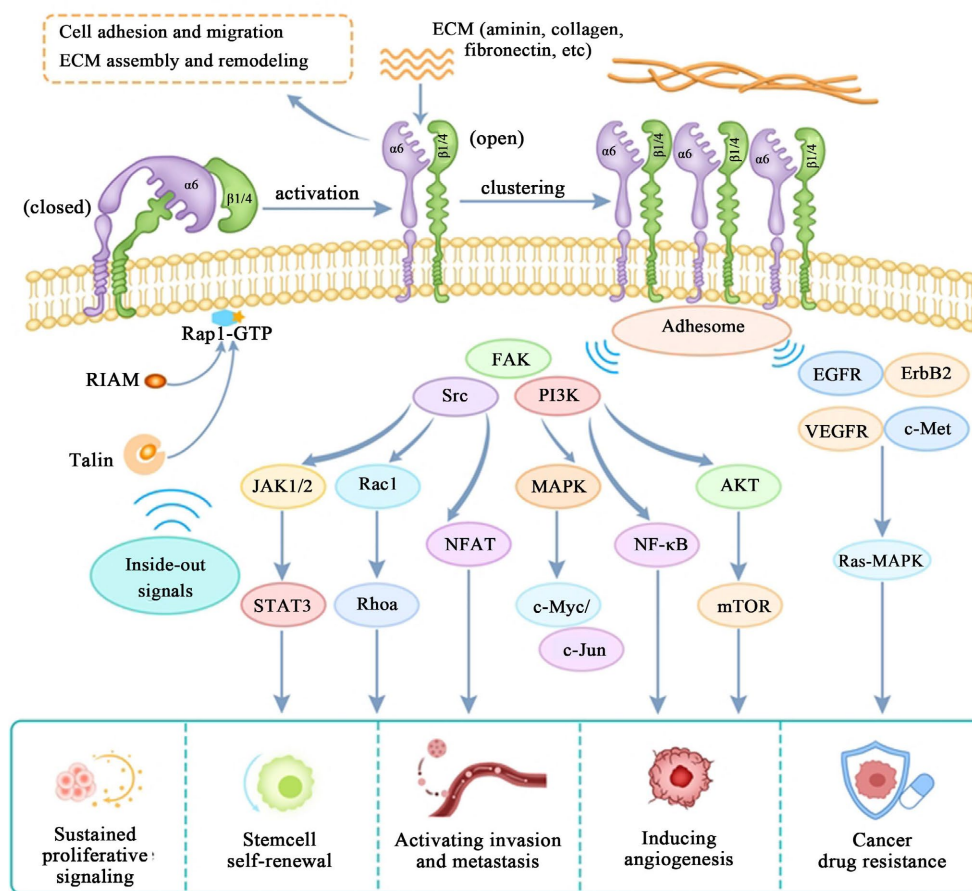


Figure 1. Schematic diagram of signaling pathways and functions of integrin $\alpha 6\beta 1/\alpha 6\beta 4$ in cancer
图 1. 整合素 $\alpha 6\beta 1/\alpha 6\beta 4$ 在癌症中的信号通路及功能示意图

2. 靶向整合素 $\alpha 6$ 在肿瘤分子成像中的应用

由于整合素 $\alpha 6$ 在多种恶性肿瘤中异常高表达且具有良好的细胞表面可及性，使其成为近年来肿瘤分子成像领域的重要研究靶点。Kwon 等人最早通过阻断抗体及 ^{125}I 标记抗体实验验证了整合素 $\alpha 6$ 用于核素成像的可行性[11]。近几年来，Feng 等人通过噬菌体展示技术筛选出整合素 $\alpha 6$ 靶向肽 CRWYDENAC (RWY)，推动了整合素 $\alpha 6$ 靶向探针的快速发展。基于 RWY 及其衍生肽构建的 PET、SPECT、MRI 和 NIRF 等多模态成像探针相继被开发，并在肝细胞癌、胰腺癌、结直肠癌、乳腺癌及中枢神经系统白血病等模型中进行了验证。总体而言，整合素 $\alpha 6$ 靶向分子影像研究经历了由靶点验证、配体优化、多模态成像拓展到临床转化探索的发展过程。

2.1. PET 成像

2.1.1. 肝细胞癌

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的早期诊断主要依赖超声、增强 CT 及 MRI，但对于直径 $\leq$

2 cm 的早期病灶仍存在一定漏诊率[12][13]。此外, 由于部分 HCC 葡萄糖代谢活性较低, 临床常用示踪剂 ^{18}F -FDG 灵敏度有限[14]。因此, 开发针对 HCC 特异性分子表达特征的新型 PET 示踪剂具有重要意义。整合素 $\alpha 6$ 在 HCC 发生发展过程中持续高表达, 并参与肿瘤侵袭及转移, 是潜在的分子影像靶点[15]。Feng 等人基于靶向肽 RWY 构建 PET 探针 ^{18}F -RWY, 并在二乙基亚硝胺(DEN)诱导的 HCC 模型中评价其成像性能。结果显示, ^{18}F -RWY 在肿瘤摄取为 $5.24 \pm 0.48\% \text{ID/g}$, 肝脏仅为 $1.22 \pm 0.19\% \text{ID/g}$, 肿瘤/肝脏比约为 4.3, 优于 ^{18}F -FDG 及 $\alpha v \beta 3$ 靶向探针 ^{18}F -3PRGD₂, 可有效降低正常肝组织背景干扰[16]。进一步研究发现, ^{18}F -RWY 可检测约 2 mm 大小的微小 HCC 病灶, 并主要经肾脏途径清除。然而, RWY 与整合素 $\alpha 6$ 的结合亲和力处于微摩尔水平, 且体内清除较快, 限制了其进一步应用。因此, 通过序列优化、环化修饰及药代动力学调控提高探针的亲和力、稳定性, 成为其后续研究的重要方向。

2.1.2. 胰腺癌

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)具有起病隐匿、进展迅速及预后较差等特点, 早期诊断仍是改善患者生存的重要挑战[17]。整合素 $\alpha 6$ 不仅在 PDAC 组织中持续高表达, 同时在癌前病变胰腺上皮内瘤变(pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN)阶段已出现异常上调, 并与患者不良预后相关[18]。基于 RWY 序列, Mei 等人采用丙氨酸扫描获得高亲和力肽 CRWYDANAC (S5), 并构建 PET/MR 双模态探针 ^{18}F -NOTA-PEG₄-S5(^{18}F -S5)[19]。相较于靶向肽 RWY, S5 通过优化关键氨基酸残基, 提高了与整合素 $\alpha 6$ 的结合能力, 从而增强了体内成像信噪比。在皮下、原位及 KPC 自发性 PDAC 模型中, ^{18}F -S5 的肿瘤/肌肉比值最高达到 3.62, 能够实现早期 PDAC、PanIN 病变及腹膜转移灶的清晰可视化。随后, Chen 等人优化获得肽 Arg-Trp-Tyr-Asp-PEG₄(RD), 并构建 PET 探针 ^{18}F -AIF-NOTA-RD₂, 其对 $\alpha 6 \beta 4$ 的结合亲和力较 RWY 提高 319 倍, 由微摩尔级提升至纳摩尔级, 在 PANC-1 模型中表现出更高的肿瘤摄取及更低的肝脏背景[20]。值得注意的是, 该研究建立了符合药品生产质量管理规范(GMP)要求的全自动标准化合成工艺, 可获得较高放化产率和摩尔活度, 为探针的临床转化和多中心研究奠定了技术基础。此外, 聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)修饰与二聚化策略显著改善了探针的亲和力、亲水性及药代动力学特征, 为整合素 $\alpha 6$ 靶向 PET 探针的优化设计提供了重要参考。

2.1.3. 中枢神经系统白血病

中枢神经系统白血病(central nervous system leukemia, CNS-L)是急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)最严重的髓外并发症之一, 也是导致复发的重要原因[21]。目前, CNS-L 诊断主要依赖脑脊液细胞学检查, 但存在灵敏度有限及有创性等不足, 常规 MRI 及其他影像学方法对早期病灶的检出能力亦存在不足[22]。整合素 $\alpha 6$ 在 ALL 细胞表面高表达, 并参与白血病细胞向中枢神经系统迁移和脑膜浸润, 是 CNS-L 的重要分子影像靶点[23]。基于前期开发的 ^{18}F -S5, Zhang 等人将其应用于 CNS-L 分子影像研究[24]。在 NALM6 模型中, ^{18}F -S5 能够特异性显示脑膜浸润灶, 其肿瘤/背景比较 ^{18}F -FDG 提高约 4.7 倍, 可清晰检出微小浸润病灶。组织分析进一步证实放射性富集区域与整合素 $\alpha 6$ 高表达的白血病浸润区域一致。该研究将整合素 $\alpha 6$ 靶向 PET 拓展至血液系统恶性肿瘤, 为 CNS-L 的早期精准诊断及疗效监测提供了新的分子影像策略。

2.1.4. 结直肠癌

目前, 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的诊断金标准仍为结肠镜检查, 但其依从性有限, 且存在一定息肉漏诊率, 仍需要更加便捷和精准的无创检测手段[25]。Xiao 等人将 ^{18}F -RWY 应用于 CRC PET 成像研究, 并在多种 CRC 模型中系统评价其成像性能[26]。在皮下移植瘤小鼠模型中, ^{18}F -RWY 在肿瘤部位呈现高放射性摄取, 肿瘤/肌肉比值约为 3, 且可被过量非标记 RWY 肽竞争性阻断, 证实其成像信号主要来源于整合素 $\alpha 6$ 特异性结合。相比 ^{18}F -FDG, ^{18}F -RWY 具有更低的肠道背景摄取, 可提高病灶识别

能力。此外, Chen 等人在 RWY 基础上结合丙氨酸扫描、D-氨基酸替换及环化策略, 开发了新型探针 ^{18}F -AIF-NOTA-A6P [27]。该探针通过引入 PEG_4 连接臂和 NOTA 螯合结构, 提高了体内稳定性及药代动力学特征。在结直肠癌模型中表现出优异的亲和力($K_d = 13.40 \pm 3.41 \text{ nM}$)和血清稳定性, 肿瘤部位呈现显著且特异性的放射性摄取。相比前代探针 ^{18}F -AIF-NOTA-RD₂, 其亲和力、稳定性及肿瘤滞留能力均进一步提高, 并在人体结直肠癌组织放射自显影证实其信号分布与整合素 $\alpha 6$ 表达水平一致。

总体来看, 整合素 $\alpha 6$ 靶向 PET 探针经历了由 RWY、S5、RD 到 A6P 的持续优化过程, 探针的受体亲和力、体内稳定性及成像性能不断提升, 实现了从概念验证、探针优化到自动化制备及临床转化探索的发展。

2.2. SPECT 成像

2.2.1. 乳腺癌

为推动整合素 $\alpha 6$ 靶向分子影像的临床转化, Gao 等人将整合素 $\alpha 6$ 靶向肽 RWY 与临床广泛应用的放射性核素 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 偶联, 成功构建 SPECT 探针 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RWY [28]。在整合素 $\alpha 6$ 高表达的 MDA-MB-231 和 SK-BR3 乳腺癌模型中, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RWY 均表现出显著的肿瘤富集, 而在整合素 $\alpha 6$ 低表达的 S18sh 模型中未见明显摄取, 证实了其良好的体内靶向特异性。该探针主要经肾脏代谢, 在注射后 1 h 尿液中仍保持 90% 以上的原始结构, 显示出良好的体内稳定性; 除肾脏外, 正常组织摄取均低于 $0.40 \text{ \%ID/g}$, 具有较低的背景信号, 有利于病灶检出。进一步开展的临床初步研究显示, 在 7 名健康志愿者中, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RWY 主要分布于肾脏及膀胱, 胸部和肝脏放射性摄取较低, 具备良好的乳腺病灶成像条件。在 2 例乳腺癌患者中, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RWY 成功显示原发病灶, HE 染色及整合素 $\alpha 6$ 免疫组织化学结果进一步证实了探针摄取与整合素 $\alpha 6$ 表达具有良好一致性。如图 2。注射前后血液生化指标未见明显异常, 提示该探针具有良好的安全性。此外, 该探针已完成试剂盒化制备, 为临床常规应用提供了便利。该研究首次实现了整合素 $\alpha 6$ 靶向 SPECT 探针的人体应用, 为整合素 $\alpha 6$ 分子影像的临床转化提供了重要依据。

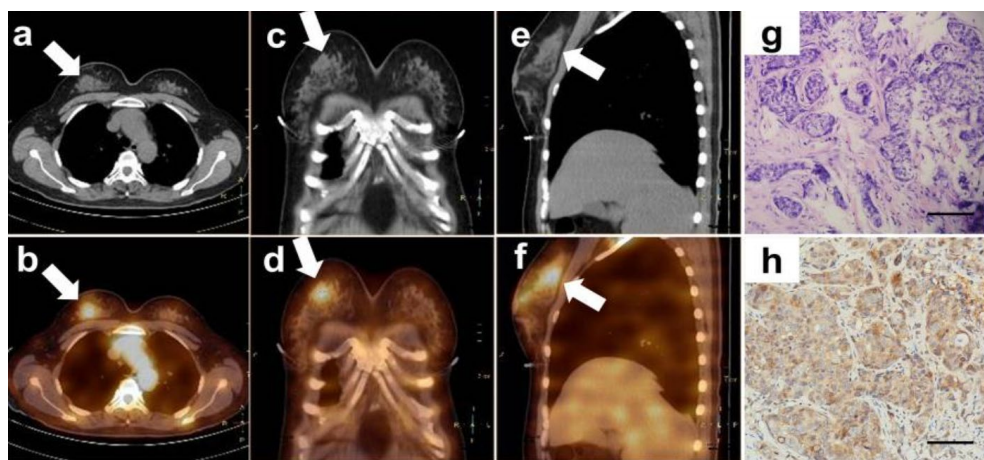


Figure 2. First-in-Human SPECT imaging of breast cancer using the integrin $\alpha 6$ -targeted probe $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RWY and the expression level of integrin $\alpha 6$ in breast cancer. (a), (b) Transverse, (c), (d) Coronal, and (e), (f) Sagittal images from a breast cancer patient after intravenous injection of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RWY. (g) (h) Hematoxylin-Eosin staining (HE) and integrin $\alpha 6$ immunohistochemistry (IHC) results of the breast cancer tissue. The figure and legend are modified and reproduced with permission from Gao *et al.* following the terms of the Creative Commons CC BY license

图 2. 乳腺癌中整合素 $\alpha 6$ 靶向探针 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RWY 的首次人体 SPECT 显像及整合素 $\alpha 6$ 表达水平。(a) (b) 横断位、(c) (d) 冠状位及(e) (f) 矢状位图像, 来自一例静脉注射 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RWY 后的乳腺癌患者;(g) (h) 该乳腺癌组织的苏木精-伊红染色(HE)和整合素 $\alpha 6$ 免疫组织化学(IHC)结果。图及图注根据 Gao 等人修改, 并依据知识共享署名(CC BY)许可协议转载

2.2.2. 肝细胞癌

在 ^{99m}Tc -RWY 基础上, Luo 等人进一步开展了探针结构优化研究。研究采用稳定性更高的内酰胺桥环结构替代 RWY 中的二硫键环化, 以避免二硫键易受谷胱甘肽等内源性还原剂断裂的缺陷, 构建了肽 cKRWDENAIsoE (cKiE), 并进一步构建二聚体 cKiE₂, 以利用多价效应增强整合素 $\alpha 6$ 结合能力。体外实验表明, cKiE₂ 对整合素 $\alpha 6$ 的结合亲和力明显高于 RWY, 同时具有更优的血清稳定性及体内稳定性 [29]。基于 cKiE₂ 构建的 SPECT 探针 ^{99m}Tc -cKiE₂ 主要经肾脏代谢, 正常组织背景摄取较低。在荷瘤小鼠模型中, ^{99m}Tc -cKiE₂ 表现出显著的肿瘤富集能力, 注射后 0.5 h 肿瘤摄取分别约为 ^{99m}Tc -RWY 和 ^{99m}Tc -cKiE 的 2 倍和 2.5 倍, 显示出二聚化策略带来的明显增益。值得注意的是, 肿瘤摄取程度与整合素 $\alpha 6$ 表达水平呈良好的线性相关, 为利用分子影像定量评估整合素 $\alpha 6$ 表达及筛选潜在获益患者提供了依据。在原位肝细胞癌模型中, ^{99m}Tc -cKiE₂ 的肿瘤/肝脏比值约为临床常用 $\alpha v\beta 3$ 靶向探针 ^{99m}Tc -3PRGD₂ 的 2.6 倍, 表现出更优的病灶检出能力和成像对比度, 进一步证明了通过环化稳定化与二聚化设计优化整合素 $\alpha 6$ 靶向探针的可行性, 也为其临床转化提供了重要实验依据。

2.3. MRI 成像

2.3.1. 肝细胞癌

肝胆特异性 MRI 对比剂钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)显著提高了小肝癌的检出率, 但仍有部分早期 HCC 因保留有机阴离子转运蛋白表达, 在肝胆期呈等或高信号, 从而影响与良性结节的鉴别 [30]。鉴于整合素 $\alpha 6$ 在早期肝癌中高表达的特性, 研究者将其作为 MRI 分子成像的新型靶点, 开发了靶向整合素 $\alpha 6$ 的特异性对比剂。

Zhang 等人基于前期筛选获得的肽 RWY, 采用赖氨酸树突作为骨架负载 4 个 Gd-DOTA 螯合物, 构建了 MRI 探针 RWY-dL-(Gd-DOTA)₄ [31]。该探针在 HCC 模型中 5 min 即可产生明显的肿瘤增强信号, 持续时间可达 30 min 以上, 增强信号约为非靶向探针的 3 倍。在 DEN 诱导的原位 HCC 模型中, RWY-dL-(Gd-DOTA)₄ 与临床常用肝胆特异性对比剂 Gd-EOB-DTPA 呈现互补的成像特征: 前者在整合素 $\alpha 6$ 高表达的肿瘤组织中呈现明显增强, 后者则在正常肝实质表现为高信号, 从而提高了病灶边界的显示效果。安全性评价显示, 注射 48 h 后钆元素在正常组织中的残留较低, 尤其在心、肺及脑等重要器官中未见明显蓄积, 展现了良好的生物安全性。

为进一步提高探针的靶向性能, Lin 等人在 S5 肽研究基础上采用反向序列设计策略, 获得亲和力更高的新型靶向肽 ANADYWR, 并通过 DOTA 螯合钆成功构建 MRI 探针 DOTA(Gd)-ANADYWR [32]。该探针在 3.0 T 场强下的纵向弛豫率(r_1)为 $5.11 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, 与临床常用非特异性 MRI 对比剂相当, 具备良好的 MRI 成像能力。在皮下、原位、转基因及 DEN 诱导等多种 HCC 模型中, DOTA(Gd)-ANADYWR 均表现出显著的肿瘤特异性增强, 稳定显示病灶。值得注意的是, 该探针可检出直径约 1 mm 的微小 HCC 病灶, 而同期 Gd-EOB-DTPA 未能实现可靠显示。此外, DOTA(Gd)-ANADYWR 与 Gd-EOB-DTPA 也同样表现出互补增强模式, 可进一步提高微小 HCC 的检出率, 显示出良好的临床应用潜力。

2.3.2. 中枢神经系统白血病

基于高亲和力 $\alpha 6$ 靶向肽 S5, Zhang 等人进一步其应用于 CNS-L MRI 分子影像研究, 开发了整合素 $\alpha 6$ 靶向 MRI 探针 Gd-DOTA-S5(Gd-S5) [24]。在 CNS-L 小鼠模型中, Gd-S5 能快速富集于脑膜浸润区域, 5min 即于脑膜部位出现信号增加, 10min 达到峰值, 可持续 15 min 以上, 能够清晰显示位于颅骨与脑实质之间的脑膜浸润病灶, 其增强程度显著高于临床常用非靶向 MRI 对比剂 Gd-DTPA。定量分析显示, Gd-S5 在 10 min 时的信号增强约为 Gd-DTPA 的 4 倍。进一步的 HE 染色及整合素 $\alpha 6$ 免疫组织化学分析

证实, MRI 增强区域与白血病细胞浸润及整合素 $\alpha 6$ 高表达区域高度一致, 验证了 Gd-S5 对 CNS-L 病灶的特异性识别能力。该研究拓展了整合素 $\alpha 6$ 靶向 MRI 在血液系统恶性肿瘤中的应用, 为 CNS-L 早期检测及精准疗效评估提供了新的分子影像策略。

2.4. NIRF 成像

NIRF 成像具有高灵敏度、实时成像、无电离辐射及较好的组织穿透能力等优势, 近年来已成为肿瘤分子影像及术中导航的重要技术, 在肿瘤精准切除中展现出良好的应用前景[33] [34]。

基于整合素 $\alpha 6$ 在 HCC 中的高表达特征, Lin 等人将 $\alpha 6$ 靶向肽 RWY 与近红外荧光染料 Cy7 偶联, 构建了双模态荧光探针 Cy7-RWY, 并用于 HCC 靶向成像研究[34]。体外实验显示, Cy7-RWY 可特异性结合 HCC 细胞表面的整合素 $\alpha 6$ 。在皮下及原位 HCC 模型中, 该探针静脉注射后 2h 能够实现肿瘤特异性信号增强, 荧光信号于 24 h 左右达到峰值, 并表现出较高的肿瘤/背景比。进一步的组织分布分析表明, Cy7-RWY 在肿瘤组织中的富集明显高于主要正常器官, 且未观察到明显毒性反应。

在此基础上, 研究者进一步推动整合素 $\alpha 6$ 靶向荧光成像向临床应用转化。基于 RWY 衍生肽序列开发的 NIR-II 荧光探针 RD-Cy7, 目前已进入 HCC 荧光影像引导手术的 I 期临床研究(NCT06204835)。该研究旨在评价 RD-Cy7 在整合素 $\alpha 6$ 阳性 HCC 患者中的安全性及术中导航可行性。

3. 靶向整合素 $\alpha 6$ 的治疗策略

除介导肿瘤细胞黏附、迁移及侵袭外, 整合素 $\alpha 6$ 还参与肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)特性的维持与调控。越来越多研究表明, $\alpha 6$ 不仅可作为多种 CSC 亚群的表面标志物, 还参与调控肿瘤起始能力、自我更新、治疗耐受及疾病复发过程[10] [35]。由于 CSC 具有长期自我更新能力、较强环境适应性以及对传统治疗的耐受特征, 被认为是导致治疗后残留、复发及转移的重要细胞基础[36]。因此, 仅针对快速增殖的肿瘤主体细胞进行治疗往往难以实现长期疾病控制, 而靶向 $\alpha 6$ 高表达并具有 CSC 特征的肿瘤细胞亚群可能为干预肿瘤复发源头提供新的治疗策略。近年来研究者围绕整合素 $\alpha 6$ 开发了多种靶向治疗策略, 包括功能阻断抗体、靶向药物偶联物以及基于纳米平台的精准递送系统等。这些策略通过抑制 $\alpha 6$ 相关信号网络或利用 $\alpha 6$ 高表达特征实现药物选择性递送, 为同时干预肿瘤主体细胞和具有复发潜能的 CSC 相关亚群提供了新的治疗思路, 并为基于 $\alpha 6$ 表达水平的患者筛选及影像指导精准治疗提供理论基础。

3.1. 功能阻断抗体

J8H 是目前较具代表性的整合素 $\alpha 6$ 功能阻断抗体。不同于传统通过阻断配体结合抑制细胞黏附的策略, J8H 主要通过抑制尿激酶型纤溶酶原激活物介导的 $\alpha 6$ 胞外结构域切割, 阻止具有促侵袭作用的截短片段 $\alpha 6p$ 生成[37]。在前列腺癌骨转移模型中, J8H 可显著减少骨转移形成并延长动物生存时间, 调控 $\alpha 6$ 蛋白水解加工过程, 而非单独阻断配体结合, 可能成为抑制肿瘤转移的新策略。除参与肿瘤侵袭转移外, 整合素 $\alpha 6$ 还介导肿瘤细胞与微环境之间的黏附依赖性耐药。在 B-ALL 中, 抗 $\alpha 6$ 阻断抗体 P5G10 能够抑制 B-ALL 细胞与骨髓基质细胞及层粘连蛋白之间的相互作用, 从而破坏 $\alpha 6$ 介导的黏附介导耐药(cell adhesion-mediated drug resistance, CAM-DR)状态[38]。P5G10 不仅可诱导部分原代 B-ALL 细胞凋亡, 还能增强其对化疗药物及酪氨酸激酶抑制剂的敏感性; 联合化疗后在小鼠模型中表现出更强的抗白血病作用。在 ALL 异种移植模型中, $\alpha 6$ 中和抗体联合 PI3K- δ 抑制剂表现出协同抗白血病作用。其中, $\alpha 6$ 抗体通过阻断 ALL 细胞与血管基底膜层粘连蛋白之间的相互作用, 减少白血病细胞向中枢神经系统迁移, 而 PI3K- δ 抑制剂则通过降低骨髓白血病负荷进一步降低中枢神经系统浸润风险[23]。此外, 在肝细胞癌模

型中, $\alpha 6$ 功能阻断抗体能够抑制肿瘤细胞增殖并降低肿瘤生长[15]。

3.2. 肽 - 药物偶联物

PDC 是一类基于肿瘤靶向肽介导药物递送的新型精准治疗平台。该策略通过可裂解或不可裂解连接子将靶向肽与细胞毒性载荷连接, 使药物在受体介导的识别和内化后于肿瘤细胞内释放, 从而提高局部药物浓度并降低系统性毒性[39]。

随着整合素 $\alpha 6$ 靶向肽 RWY 及其优化衍生物 RWYD 在分子影像研究中的不断验证, 其也逐渐被应用于治疗递送体系的构建。Gao 等人基于高亲和力 $\alpha 6$ 靶向肽 RWYD, 通过可裂解连接子偶联微管抑制剂单甲基澳瑞他汀 E (monomethyl auristatin E, MMAE), 设计开发了 PDC 药物 RWYD-MMAE [40]。RWYD 通过连接子在偶联 MMAE 后仍保持对 $\alpha 6\beta 1$ 和 $\alpha 6\beta 4$ 异二聚体的结合能力, 药物修饰未明显影响其靶向性能, 实现对整合素 $\alpha 6$ 高表达肿瘤细胞的选择性杀伤。该药物能够诱导 G2/M 期阻滞和细胞凋亡, 在肺腺癌皮下及原位模型中显著抑制肿瘤生长并延长动物生存, 同时未表现出明显系统毒性。研究发现, RWYD-MMAE 可降低 PD-L1 表达并促进 CD8⁺ T 细胞浸润, 与 PD-1 免疫检查点阻断治疗产生协同抗肿瘤效应。

除传统小分子毒性载荷外, 整合素 $\alpha 6$ 靶向肽还被用于构建蛋白毒素递送系统。Zhao 等人针对黑色素瘤中整合素 $\alpha 6$ 高表达特点, 对 $\alpha 6$ 靶向肽 S5 进行多聚化改造, 将 4 个 S5 单元串联形成 4S5, 并进一步融合细胞穿膜肽(N)和内体逃逸肽(G), 构建多功能递送载体 4S5NG。随后, 将其与去免疫化铜绿假单胞菌外毒素 A 催化结构域 PE24 融合, 形成整合素 $\alpha 6$ 靶向毒素递送系统 4S5NG-PE24 [41]。该系统能够促进 PE24 选择性进入 $\alpha 6$ 阳性黑色素瘤细胞, 诱导细胞焦亡, 并进一步激活抗肿瘤免疫反应。此外, 联合 PD-1 抗体可增强治疗效果。

总体而言, 整合素 $\alpha 6$ 靶向 PDC 及相关递送体系已由单纯提高药物肿瘤富集逐渐发展为兼具精准杀伤和免疫调控功能的综合治疗策略。然而, 目前该领域仍处于临床前研究阶段, 未来仍需进一步解决药物偶联稳定性、体内代谢行为、肿瘤深部递送效率及长期安全性等问题, 以推动整合素 $\alpha 6$ 靶向治疗平台的临床应用。

3.3. 纳米递药系统

纳米递药系统能够将小分子药物、核酸、蛋白及其他治疗分子封装于纳米载体中, 实现靶向递送、可控释放及体内稳定循环, 从而提高治疗效率并降低全身毒性[42] [43]。近年来, 整合素 $\alpha 6$ 因其在多种肿瘤中的高表达以及介导细胞黏附和受体介导内吞的能力, 逐渐成为纳米递药系统的重要主动靶点。目前, 围绕整合素 $\alpha 6$ 构建的纳米平台已广泛应用于肺腺癌、胶质母细胞瘤、鼻咽癌及白血病等疾病研究, 根据载体设计理念, 大致可分为仿生纳米载体、自组装纳米肽和纳米蛋白降解靶向嵌合体(protein targeting chimeras, PROTAC)前药三类。

在仿生纳米载体方面, Vázquez-Rios 等人利用整合素 $\alpha 6\beta 4$ 赋予人工外泌体肺部归巢能力, 实现了治疗性 miR-145 向肺腺癌细胞的高效递送, 其体内靶向效率与天然外泌体相当, 同时具有更好的安全性和可重复生产优势[44]。此外, Hegde 等人构建了偶联转铁蛋白及抗 $\alpha 6\beta 4$ 抗体的双靶向脂质体纳米平台(Tf-In@TBLP), 共递送替莫唑胺(TMZ)和 O6-苄基鸟嘌呤(O6-BG), 在胶质母细胞瘤原位模型中显著延长药物脑内滞留时间, 有效抑制肿瘤生长, 且未观察到明显肝肾毒性[45]。

在自组装纳米肽方面, Ye 等人设计了整合素 $\alpha 6$ 靶向自组装纳米肽 RD-KLA-GFFY [46]。该体系通过 $\alpha 6$ 靶向肽 RD、线粒体凋亡诱导肽 KLA 以及具有自组装能力的 GFFY 序列, 可在病灶部位发生原位自组装形成纳米结构, 实现局部富集并增强治疗作用。该体系不仅显著延长了 CNS-ALL 小鼠生存期, 与

甲氨蝶呤联合应用还表现出协同抗白血病作用,为 CNS-ALL 治疗提供了新的治疗策略。另一方面, Feng 等人基于 RWY 肽构建 PCL-b-PEG 纳米颗粒递送顺铂前药 Pt(IV) (RWY-NP/Pt(IV)), 显著提高了鼻咽癌细胞对铂药物的摄取效率,在荷瘤模型中获得更优的抑瘤效果,同时明显减轻顺铂相关肾毒性[47]。值得注意的是, Li 等人基于 S5 肽开发了自组装治疗纳米肽 BP-FFVLK-D(KLAKLAK)₂-RWYDENA, 该体系兼具整合素 $\alpha 6$ 靶向、自组装及诱导凋亡和焦亡等多重功能,并可增强 PD-1 抗体治疗效果,为复发及转移性鼻咽癌提供了新的联合治疗策略[48]。

随着蛋白降解技术的发展,整合素 $\alpha 6$ 靶向策略进一步拓展至纳米 PROTAC 前药领域。Zeng 等人构建了自组装 PROTAC 前药(NFTP),该系统由整合素 $\alpha 6$ 靶向肽 CRWYDENAC、自组装肽段 KLVFF、组织蛋白酶 B (cathepsin B, CatB)响应连接子以及靶向叉头框蛋白 M1 (forkhead box protein M1, FOXM1)的 PROTAC 功能模块组组成[49]。NFTP 可通过整合素 $\alpha 6$ 介导的主动靶向作用实现肿瘤富集,并在 CatB 作用下释放活性 PROTAC,从而诱导 FOXM1 蛋白选择性降解,抑制肿瘤细胞增殖与迁移。在 4T1 乳腺癌模型中, NFTP 表现出优于非靶向对照组的抗肿瘤效果,同时未引起明显肝肾毒性及血液学异常,进一步拓展了整合素 $\alpha 6$ 在精准蛋白降解治疗中的应用前景。

4. 总结与展望

近年来,随着肿瘤精准诊疗理念的发展,整合素 $\alpha 6$ 逐渐由传统细胞黏附分子转变为具有诊断和治疗潜力的新型肿瘤靶点。基于 RWY 及其衍生肽构建的靶向探针推动了整合素 $\alpha 6$ 分子影像快速发展, PET、SPECT、MRI 及近红外荧光等多模态成像技术相继建立。其中, ^{99m}Tc-RWY 首次实现人体 SPECT 成像,证明了整合素 $\alpha 6$ 作为临床分子影像靶点的可行性。在治疗领域,功能阻断抗体、PDC 以及纳米递药系统等策略均展现出良好的抗肿瘤潜力。然而,与前列腺素特异性膜抗原(Prostate-Specific Membrane Antigen, PSMA)、生长抑素受体 2 (Somatostatin Receptor 2, SSTR2)等已实现临床转化的靶点相比,整合素 $\alpha 6$ 仍处于早期发展阶段,未来临床应用仍面临多方面挑战。首先,整合素 $\alpha 6$ 在正常上皮组织及部分干细胞群中亦存在表达,如何降低正常组织影响并扩大治疗窗口,是实现安全治疗的关键。其次, $\alpha 6$ 主要以 $\alpha 6\beta 1$ 和 $\alpha 6\beta 4$ 两种异二聚体形式发挥功能,而二者在肿瘤发生发展中的作用存在差异,目前缺乏能够精准区分不同亚型或识别肿瘤特异性激活状态的高选择性配体。此外,肿瘤内部 $\alpha 6$ 表达异质性也可能影响靶向治疗效果,因此建立基于分子影像的患者筛选体系具有重要意义。

未来,整合素 $\alpha 6$ 靶向策略的发展重点将集中于高亲和力配体优化和诊疗一体化体系构建。一方面,通过环化修饰、多价化设计、纳米抗体开发以及结构优化等策略,可进一步提高靶向分子的稳定性、亲和力和体内递送效率。另一方面,基于现有 $\alpha 6$ 靶向影像探针建立放射性核素诊疗一体化平台,将是该领域最具潜力的发展方向。利用诊断性核素探针实现患者筛选和剂量评估,再进一步连接 ¹⁷⁷Lu/⁹⁰Y/²²⁵Ac 等治疗性核素,形成整合素 $\alpha 6$ 靶向“影像筛选-精准治疗-疗效监测”的闭环模式。

总体而言,尽管整合素 $\alpha 6$ 靶向诊疗仍面临着诸多挑战,但其兼具肿瘤细胞表型相关性、良好的膜表面可及性以及可拓展的药物递送潜力,使其具备成为下一代肿瘤精准诊疗靶点的基础。随着新型靶向配体、多模态分子影像技术以及放射性核素治疗平台的不断发展,整合素 $\alpha 6$ 有望从实验研究走向临床转化,成为连接肿瘤分子影像、靶向治疗和个体化医疗的重要诊疗平台。

基金项目

资助来源:“2023 年度消化道恶性肿瘤教育部重点实验室开放课题基金”,课题编号为 FMUGIC-202303。“四川省医学会青年创新项目:靶向整合素 $\alpha 6$ 的磁共振/光学双模态成像和光动力治疗诊疗一体化探针的开发及其在食管癌中的应用研究”,课题编号为 Q2024032。

参考文献

- [1] Haake, S.M., Rios, B.L., Pozzi, A. and Zent, R. (2024) Integrating Integrins with the Hallmarks of Cancer. *Matrix Biology*, **130**, 20-35. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2024.04.003>
- [2] Hynes, R.O. (2002) Integrins: Bidirectional, Allosteric Signaling Machines. *Cell*, **110**, 673-687. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00971-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00971-6)
- [3] Bergonzini, C., Kroese, K., Zweemer, A.J.M. and Danen, E.H.J. (2022) Targeting Integrins for Cancer Therapy-Disappointments and Opportunities. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article ID: 863850. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.863850>
- [4] Alday-Parejo, B., Stupp, R. and Rüegg, C. (2019) Are Integrins Still Practicable Targets for Anti-Cancer Therapy? *Cancers*, **11**, Article 978. <https://doi.org/10.3390/cancers11070978>
- [5] Khademi, R., Malekzadeh, H., Bahrami, S., Saki, N., Khademi, R. and Villa-Diaz, L.G. (2023) Regulation and Functions of A6-Integrin (CD49f) in Cancer Biology. *Cancers*, **15**, Article 3466. <https://doi.org/10.3390/cancers15133466>
- [6] Pang, X., He, X., Qiu, Z., Zhang, H., Xie, R., Liu, Z., et al. (2023) Targeting Integrin Pathways: Mechanisms and Advances in Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01259-6>
- [7] Schlaepfer, D.D., Ojalill, M. and Stupack, D.G. (2024) Focal Adhesion Kinase Signaling-Tumor Vulnerabilities and Clinical Opportunities. *Journal of Cell Science*, **137**, jcs261723. <https://doi.org/10.1242/jcs.261723>
- [8] Stewart, R.L. and O'Connor, K.L. (2015) Clinical Significance of the Integrin A6 β 4 in Human Malignancies. *Laboratory Investigation*, **95**, 976-986. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2015.82>
- [9] Gou, S., Wu, A. and Luo, Z. (2024) Integrins in Cancer Stem Cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **12**, Article ID: 1434378. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1434378>
- [10] Bigoni-Ordóñez, G.D., Czarnowski, D., Parsons, T., Madlambayan, G.J. and Villa-Diaz, L.G. (2019) Integrin A6 (CD49f), the Microenvironment and Cancer Stem Cells. *Current Stem Cell Research & Therapy*, **14**, 428-436. <https://doi.org/10.2174/1574888x13666181002151330>
- [11] Kwon, J., Lee, T., Lee, H.W., Kang, M.C., Yoon, H., Kim, J., et al. (2013) Integrin Alpha 6: A Novel Therapeutic Target in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Oncology*, **43**, 1523-1530. <https://doi.org/10.3892/ijo.2013.2097>
- [12] Singal, A.G., Llovet, J.M., Yarchoan, M., Mehta, N., Heimbach, J.K., Dawson, L.A., et al. (2023) AASLD Practice Guidance on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **78**, 1922-1965. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000466>
- [13] Roberts, L.R., Sirlin, C.B., Zaiem, F., Almasri, J., Prokop, L.J., Heimbach, J.K., et al. (2017) Imaging for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology*, **67**, 401-421. <https://doi.org/10.1002/hep.29487>
- [14] Liao, X., Wei, J., Li, Y., Zhong, J., Liu, Z., Liao, S., et al. (2018) 18F-FDG PET with or without CT in the Diagnosis of Extrahepatic Metastases or Local Residual/Recurrent Hepatocellular Carcinoma. *Medicine*, **97**, e11970. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000011970>
- [15] Zheng, G., Bouamar, H., Cserhati, M., Zeballos, C.R., Mehta, I., Zare, H., et al. (2022) Integrin Alpha 6 Is Upregulated and Drives Hepatocellular Carcinoma Progression through Integrin A6 β 4 Complex. *International Journal of Cancer*, **151**, 930-943. <https://doi.org/10.1002/ijc.34146>
- [16] Feng, G.K., Ye, J.C., Zhang, W.G., Mei, Y., Zhou, C., Xiao, Y.T., et al. (2019) Integrin A6 Targeted Positron Emission Tomography Imaging of Hepatocellular Carcinoma in Mouse Models. *Journal of Controlled Release*, **310**, 11-21. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.08.003>
- [17] Mizrahi, J.D., Surana, R., Valle, J.W. and Shroff, R.T. (2020) Pancreatic Cancer. *The Lancet*, **395**, 2008-2020. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30974-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30974-0)
- [18] Cruz-Monserrate, Z., Qiu, S., Evers, B.M. and O'Connor, K.L. (2007) Upregulation and Redistribution of Integrin A6 β 4 Expression Occurs at an Early Stage in Pancreatic Adenocarcinoma Progression. *Modern Pathology*, **20**, 656-667. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800782>
- [19] Mei, Y., Li, Y.H., Yang, X.C., Zhou, C., Li, Z.J., Zheng, X.B., et al. (2020) An Optimized Integrin A6-Targeted Peptide for Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging of Pancreatic Cancer and Its Precancerous Lesion. *Clinical and Translational Medicine*, **10**, e157. <https://doi.org/10.1002/ctm2.157>
- [20] Chen, L., Fu, H., He, H., Lou, K., Li, Q., Ye, J., et al. (2023) Automated Synthesis and Preclinical Evaluation of Optimized Integrin A6-Targeted Positron Emission Tomography Imaging of Pancreatic Cancer. *Molecular Pharmaceutics*, **20**, 4277-4284. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c00321>

- [21] Paul, S. and Short, N.J. (2022) Central Nervous System Involvement in Adults with Acute Leukemia: Diagnosis, Prevention, and Management. *Current Oncology Reports*, **24**, 427-436. <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01220-4>
- [22] Yi, H., Liu, K., Yang, W., Li, Y., Wang, X., Zhang, T., *et al.* (2023) MRI Manifestations of Central Nervous System Leukaemia and Cytological Analysis of the Cerebrospinal Fluid. *Clinical Radiology*, **78**, e613-e619. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2023.04.016>
- [23] Yao, H., Price, T.T., Cantelli, G., Ngo, B., Warner, M.J., Olivere, L., *et al.* (2018) Leukaemia Hijacks a Neural Mechanism to Invade the Central Nervous System. *Nature*, **560**, 55-60. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0342-5>
- [24] Zhang, W., Li, Y., Chen, G., Yang, X., Hu, J., Zhang, X., *et al.* (2022) Integrin A6-Targeted Molecular Imaging of Central Nervous System Leukemia in Mice. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **10**, Article ID: 812277. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.812277>
- [25] Dmochowska, N., Wardill, H.R. and Hughes, P.A. (2018) Advances in Imaging Specific Mediators of Inflammatory Bowel Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 2471. <https://doi.org/10.3390/ijms19092471>
- [26] Xiao, Y.T., Zhou, C., Ye, J.C., Yang, X.C., Li, Z.J., Zheng, X.B., *et al.* (2019) Integrin A6-Targeted Positron Emission Tomography Imaging of Colorectal Cancer. *ACS Omega*, **4**, 15560-15566. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b01920>
- [27] Chen, L., Fu, H., Li, W., Shen, Q., Luo, Y., Fu, J., *et al.* (2024) Development and Preclinical Evaluation of a Cyclic PET Tracer Targeting Integrin-A6 on Colorectal Cancer Models. *Bioorganic Chemistry*, **153**, Article 107892. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107892>
- [28] Gao, S., Jia, B., Feng, G., Dong, C., Du, H., Bai, L., *et al.* (2020) First-in-Human Pilot Study of an Integrin A6-Targeted Radiotracer for SPECT Imaging of Breast Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 147. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00266-9>
- [29] Luo, Q., Yang, G., Gao, H., Wang, Y., Luo, C., Ma, X., *et al.* (2020) An Integrin Alpha 6-Targeted Radiotracer with Improved Receptor Binding Affinity and Tumor Uptake. *Bioconjugate Chemistry*, **31**, 1510-1521. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.0c00170>
- [30] Inchingolo, R., Faletti, R., Grazioli, L., Tricarico, E., Gatti, M., Pecorelli, A., *et al.* (2018) MR with Gd-EOB-DTPA in Assessment of Liver Nodules in Cirrhotic Patients. *World Journal of Hepatology*, **10**, 462-473. <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i7.462>
- [31] Zhang, Y., Zhao, J., Cai, J., Ye, J.C., Xiao, Y.T., Mei, Y., *et al.* (2020) Integrin A6-Targeted Magnetic Resonance Imaging of Hepatocellular Carcinoma in Mice. *Molecular Imaging and Biology*, **22**, 864-872. <https://doi.org/10.1007/s11307-019-01437-z>
- [32] Lin, B.Q., Zhang, W.B., Zhao, J., Zhou, X.H., Li, Y.J., Deng, J., *et al.* (2021) An Optimized Integrin A6-Targeted Magnetic Resonance Probe for Molecular Imaging of Hepatocellular Carcinoma in Mice. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, **8**, 645-656. <https://doi.org/10.2147/jhc.s312921>
- [33] Zou, M., Wang, Y., Jiao, J., Lv, M. and Mo, T. (2026) Advances in the Near-Infrared II for *in Vivo* Fluorescence Imaging Applications: A Review. *Talanta*, **297**, Article 128630. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2025.128630>
- [34] Meng, X., Pang, X., Zhang, K., Gong, C., Yang, J., Dong, H., *et al.* (2022) Recent Advances in Near-Infrared-II Fluorescence Imaging for Deep-Tissue Molecular Analysis and Cancer Diagnosis. *Small*, **18**, e2202035. <https://doi.org/10.1002/smll.202202035>
- [35] Krebsbach, P.H. and Villa-Diaz, L.G. (2017) The Role of Integrin A6 (CD49f) in Stem Cells: More than a Conserved Biomarker. *Stem Cells and Development*, **26**, 1090-1099. <https://doi.org/10.1089/scd.2016.0319>
- [36] Battle, E. and Clevers, H. (2017) Cancer Stem Cells Revisited. *Nature Medicine*, **23**, 1124-1134. <https://doi.org/10.1038/nm.4409>
- [37] Landowski, T.H., Gard, J., Pond, E., Pond, G.D., Nagle, R.B., Geffre, C.P., *et al.* (2014) Targeting Integrin A6 Stimulates Curative-Type Bone Metastasis Lesions in a Xenograft Model. *Molecular Cancer Therapeutics*, **13**, 1558-1566. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-13-0962>
- [38] Gang, E.J., Kim, H.N., Hsieh, Y., Ruan, Y., Ogana, H.A., Lee, S., *et al.* (2020) Integrin A6 Mediates the Drug Resistance of Acute Lymphoblastic B-Cell Leukemia. *Blood*, **136**, 210-223. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001417>
- [39] Paulus, J. and Sewald, N. (2024) Small Molecule- and Peptide-Drug Conjugates Addressing Integrins: A Story of Targeted Cancer Treatment. *Journal of Peptide Science*, **30**, e3561. <https://doi.org/10.1002/psc.3561>
- [40] Gao, W., Wang, Q., Li, S., Chen, W., Luo, B., Xie, K., *et al.* (2025) Promising Therapeutic Efficacy and Safety of a Novel Integrin A6-Targeting Peptide-Drug Conjugate in Lung Adenocarcinoma. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 190. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02395-7>
- [41] Zhao, Z., Li, Z.Q., Huang, Y.B., Liu, M.M., Cao, F., Bu, G.L., *et al.* (2025) An Optimized Integrin A6-Targeted Peptide Capable of Delivering Toxins for Melanoma Treatment. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 495. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06511-5>

-
- [42] Shi, Y., Li, X., Li, Z., Sun, J., Gao, T., Wei, G., *et al.* (2025) Nano-Formulations in Disease Therapy: Designs, Advances, Challenges, and Future Directions. *Journal of Nanobiotechnology*, **23**, Article No. 396. <https://doi.org/10.1186/s12951-025-03442-7>
- [43] Prakash, S. (2023) Nano-Based Drug Delivery System for Therapeutics: A Comprehensive Review. *Biomedical Physics & Engineering Express*, **9**, Article 052002. <https://doi.org/10.1088/2057-1976/acedb2>
- [44] Vázquez-Ríos, A.J., Molina-Crespo, Á., Bouzo, B.L., López-López, R., Moreno-Bueno, G. and de la Fuente, M. (2019) Exosome-Mimetic Nanoplatforms for Targeted Cancer Drug Delivery. *Journal of Nanobiotechnology*, **17**, Article No. 85. <https://doi.org/10.1186/s12951-019-0517-8>
- [45] Hegde, M.M., Goda, J.S., Mutalik, S., Palkar, P., Mohanty, B.S., Chaudhari, P., *et al.* (2025) Exploring Anti-Integrin A6 Antibody and Transferrin-Decorated Dual Drug-Loaded Liposomes as a Promising Nanoplatform for Glioblastoma Therapy: A Preclinical Approach. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, **56**, 1127-1150. <https://doi.org/10.1007/s40005-025-00797-9>
- [46] Ye, J.-C., Li, W.-Q., Chen, M.-L., Shi, Q.-K., Wang, H., Li, X.-L., *et al.* (2024) Targeted Therapy of Central Nervous System Acute Lymphoblastic Leukemia with an Integrin A6-Targeted Self-Assembling Proapoptotic Nanopeptide. *Engineering*, **35**, 226-240. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2023.11.012>
- [47] Feng, G.K., Zhang, M.Q., Wang, H.X., Cai, J., Chen, S.P., Wang, Q., *et al.* (2019) Identification of an Integrin A6-Targeted Peptide for Nasopharyngeal Carcinoma-Specific Nanotherapeutics. *Advanced Therapeutics*, **2**, e1900018. <https://doi.org/10.1002/adtp.201900018>
- [48] Li, X., Xie, K., Wang, Q., Ye, J., Zhang, W., Yang, J., *et al.* (2025) Integrin A6 Targeted Tumor Theranostics. *Phenomics*, **5**, 590-606. <https://doi.org/10.1007/s43657-024-00194-6>
- [49] Zeng, H., Fang, Z., Feng, Y., Su, T., Miao, W. and Wang, Z. (2025) Self-Assembled Peptide PROTAC Prodrugs Targeting FOXM1 for Cancer Therapy. *Molecular Pharmaceutics*, **22**, 3286-3296. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5c00219>