文章编号:1000-1638(2026)02-0182-07 DOI:10.13484/j.nmgdxxbzk.20260209

一种靶向肿瘤干细胞智能纳米给药系统的制备与性能研究*

李 曦[1],吴丽娟[2],冯子健[1],李 宇[1],武颍彩[2],王振飞[2]
(1.海军工程大学基础部,武汉 430030;2.北京大学肿瘤医院内蒙古医院/内蒙古医科大学附属肿瘤医院,中(蒙)西医结合抗肿瘤传承发展研究室,呼和浩特 010020)

摘要:为解决传统化疗非特异及肿瘤干细胞清除难题,构建了顺铂(Cis)-蒙脱土(MMT)-透明质酸(HA)-壳聚糖(CS)-海藻酸钠(SA)纳米给药系统(CMHCS)。MMT负载顺铂,HA赋予CD44靶向,CS-SA水凝胶包封。XRD/TEM显示MMT剥离均匀。体外释放具有pH敏感性,64 h累积释放在pH 6.5时为pH 7.4的3倍。CMHCS显著抑制干细胞增殖(IC_{50}为44.02 μg/mL),成球抑制提高2.53倍,凋亡率提高1.08倍,侵袭抑制提高2.86倍。CMHCS可实现肿瘤选择性释放及干细胞清除,为克服耐药复发提供新策略。

关键词:靶向给药;肿瘤干细胞;智能给药系统;纳米载体
中图分类号:R979.1 **文献标志码**:A

胃癌在全球范围内具有高发病率和高死亡率,严重威胁人类健康[1]。由于早期症状隐匿,多数患者确诊时已处于中晚期,化疗成为其主要治疗手段[2-5]。然而,传统化疗药物如顺铂,因缺乏选择性,在杀伤快速增殖的肿瘤细胞的同时,也会对骨髓、消化道等正常组织造成严重毒副作用,极大限制了其临床应用,降低了患者生活质量[6-8]。更为关键的是,化疗难以清除肿瘤内部具有自我更新和多向分化潜能的肿瘤干细胞(Cancer stem cell,CSC)[9-13]。大量研究证实,CSCs是肿瘤发生、发展、耐药、转移和复发的根源,若不能将其根除,则难以实现肿瘤的根治性治愈[14-17]。

因此,开发能够精准靶向并高效清除CSCs的新型给药策略具有重要的临床意义。近年来,纳米技术的飞速发展为解决上述难题提供了新思路[18-21]。其中,基于肿瘤微环境(Tumor microenvironment,TME)响应的智能递药系统备受关注。TME具有弱酸性(pH 6.5~6.8)、缺氧等特征,与正常组织(pH 7.4)存在显著差异[22]。利用这一差异,可设计pH敏感的纳米载体,实现药物在肿瘤部位的特异性释放。同时,针对CSCs表面高表达的特异性标志物,如CD44,引入相应的靶向配体(如透明质酸),可实现药物的主动寻靶与精准递送[23-25]。

基于此,本研究设计并构建了一种多级智能纳米递药系统CMHCS。该系统以具有高比表面积的蒙脱土作为顺铂的纳米载体,以增强药物的跨膜转运能力;纳米载体表面修饰透明质酸,赋予其主动靶向胃癌干细胞表面CD44受体的功能;并在外层包裹pH敏感的壳聚糖-海藻酸钠水凝胶,实现TME响应的药物控释。本研究通过系列实验系统考察了CMHCS的结构特性、pH响应释药行为、

* **收稿日期**:2025-10-30;**修回日期**:2025-03-13
基金项目:内蒙古自治区重点研发和成果转化项目(2022YFHH0095,2023KJHZ0023)
作者简介:李 曦(1977—),男(满族),内蒙古呼和浩特人,副教授,博士。主要从事药物载体研究。E-mail:lizhengxi_gg@163.com
通信作者:王振飞(1981—),男,内蒙古乌海人,研究员,博士。主要从事抗肿瘤药物研究。E-mail:ndwzf2013@126.com

对胃癌干细胞增殖能力和自我更新能力的影响及其体外抗肿瘤活性，旨在为开发更安全、高效的胃癌靶向治疗药物提供实验依据和理论基础。

1　材料与方法

1.1　原材料

蒙脱土（MMT，上海阿拉丁生化科技股份有限公司）、透明质酸（HA，上海阿拉丁生化科技股份有限公司）、壳聚糖（CS，上海阿拉丁生化科技股份有限公司）、海藻酸钠（SA，上海阿拉丁生化科技股份有限公司）、顺铂（上海生工）、HGC27 胃癌细胞（上海碧云天生物科技有限公司），表皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子（Novoprotein），B-27 血清替代剂（Gibco）。

1.2　载药纳米复合物的制备

首先，向 140 mL 去离子水中加入顺铂 421 mg，超声振荡 30 min。待完全溶解后，再加入硝酸银 473 mg，避光搅拌 48 h。避光条件下，将反应液以 5 000 r/min 离心两次，每次 30 min，取上清液用 0.1 μm 过滤器过滤，得到水合顺铂溶液。将反应液置于透析袋（MWCO：100）中，每 2 h 换水一次，共换 3 次。最后冷冻干燥，得到顺铂。将顺铂与蒙脱土按质量比 1∶1 溶于去离子水，室温搅拌过夜，制得顺铂-纳米蒙脱土复合物分散液（Cis-MMT，以顺铂计 1 mg/mL）。

随后，将 1.0 mL 的 Cis-MMT 分散液缓慢滴入 2.0 mL 透明质酸溶液中（5 mg/mL），搅拌 1 h 后，经高速离心（25 000 r/min，30 min）纯化，重新溶解于 2.5 mL 超纯水中，得 Cis-MMT-HA 复合物。

最后，将 12.5 mg SA 与 20 mg CS 加入上述复合物溶液中，40 ℃搅拌 3 h 形成均相，滴加 5% 稀盐酸交联成形，脱气后浸入 10% $CaCl_2$ 溶液中强化 24 h。所得产物经去离子水洗涤、60 ℃干燥 48 h，即得顺铂-纳米蒙脱土-透明质酸-壳聚糖-海藻酸钠智能纳米给药系统（CMHCS）。

1.3　智能纳米给药系统结构表征

采用 X 射线衍射仪（XRD，D/MAX2500HB＋/PC，日本理学）分析样品中 MMT 的层间距变化，扫描范围 2°～10°，步长 0.02°。采用透射电子显微镜（TEM，JEM-2010，日本电子）观察 CMHCS 的内部微观结构，加速电压 120 kV。

1.4　体外药物释放行为考察

采用动态透析法考察 CMHCS 的体外释药行为。精密称取 CMHCS 置于透析袋（MWCO 3500）中，分别浸入 pH 7.4 的磷酸盐缓冲液（PBS）和 pH 6.5 的醋酸盐缓冲液（ABS）中，于 37 ℃恒温振荡。在预设时间点取样，并补充等温等体积的新鲜介质。用高效液相色谱法测定释放介质中顺铂的含量，计算累积释放率并绘制释药曲线。

1.5　胃癌干细胞增殖实验

通过无血清悬浮培养富集 HGC27 细胞系中的胃癌干细胞。取生长状态良好的干细胞球，消化后以 5×10^4 个/mL 密度接种于 96 孔板。培养 24 h 后，分别加入含不同浓度 CMHCS（顺铂终浓度：0，3.75，7.50，15.00，30.00，60.00，120.00 μg/mL）的培养液。继续培养 48 h 后，每孔加入 20 μL CCK-8 溶液孵育 2 h，于 450 nm 处测定吸光度（OD）值，计算细胞增殖抑制率及半数抑制浓度（IC_{50}）。

1.6　胃癌干细胞成球实验

取 1.5 节中生长状态良好的干细胞球，消化后重悬于无血清 DMEM/F12 培养基（含 2% B27、20 ng/mL 表皮生长因子、10 ng/mL 碱性成纤维细胞生长因子）。向超低黏附 96 孔板每孔中接种 2 000 个细胞，分为对照组、游离顺铂组（IC_{50} 浓度）和 CMHCS 组（等效顺铂 IC_{50} 浓度）。37 ℃、5% CO_2 培养箱中培养 14 d 后，在显微镜下计干细胞球的数目。

1.7　胃癌细胞凋亡实验

将对数生长期的 HGC27 细胞以 5×10^5 个/mL 密度接种于 6 孔板，分为对照组、游离顺铂组（IC_{50} 浓度）和 CMHCS 组（等效顺铂 IC_{50} 浓度）。药物作用 48 h 后，收集细胞，用 Annexin V-FITC/PI 细胞

凋亡检测试剂盒染色,流式细胞仪(BD Biosciences,San Jose,CA,USA)检测细胞凋亡率。

1.8 胃癌细胞侵袭实验

在预铺 Matrigel 基质胶的 Transwell 小室上室加入 200 μL 含 5×10^5 个/mL 对数生长期 HGC27 细胞的无血清悬液,下室加入 600 μL 含 20% 血清的完全培养基。分组与给药同 1.6 节。培养 48 h 后取出小室,擦去上室未侵袭细胞,下室面细胞经 4% 多聚甲醛固定、结晶紫染色后,于倒置显微镜下随机选取 5 个视野计数穿膜细胞数。

2 结果

2.1 智能纳米给药系统的结构表征

XRD 图谱显示,原料 MMT 在 $2\theta=5.8^\circ$ 处出现特征衍射峰,对应层间距约为 1.5 nm。而在 CMHCS 样品中,该特征峰完全消失,表明 MMT 的周期性层状结构被破坏,成功剥离为纳米单片(图 1)。

TEM 观察进一步证实,剥离后的 MMT 纳米片在 CMHCS 复合物中呈均匀分布,无团聚现象(图 2)。这一结构为顺铂的高效负载和后续递送奠定了基础。

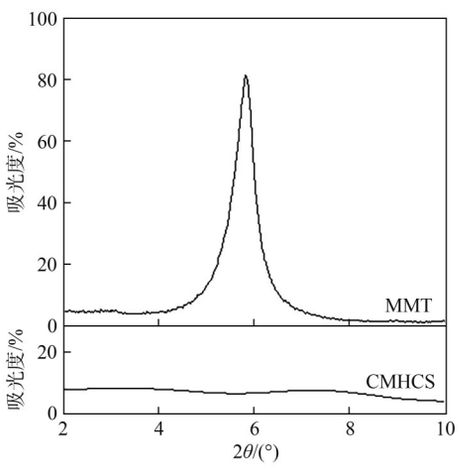


图 1 CMHCS 的 XRD 图像

Fig. 1 XRD images of CMHCS



图 2 CMHCS 的 TEM 图像

Fig. 2 TEM images of CMHCS

2.2 体外药物释放行为

CMHCS 在不同 pH 条件下的体外释药行为如图 3 所示。在模拟正常生理环境(pH 7.4)的 PBS 中,CMHCS 释放顺铂非常缓慢,64 h 累积释放率仅为 13.4%。而在模拟肿瘤微环境(pH 6.5)的 ABS 中,顺铂的释放速率明显加快,64 h 累积释放率达到 39.8%,约为中性条件下的 3 倍。该结果表明,CMHCS 具有良好的 pH 响应控释性能,可在肿瘤弱酸性微环境中实现药物的快速、持续释放。

2.3 癌细胞增殖实验结果

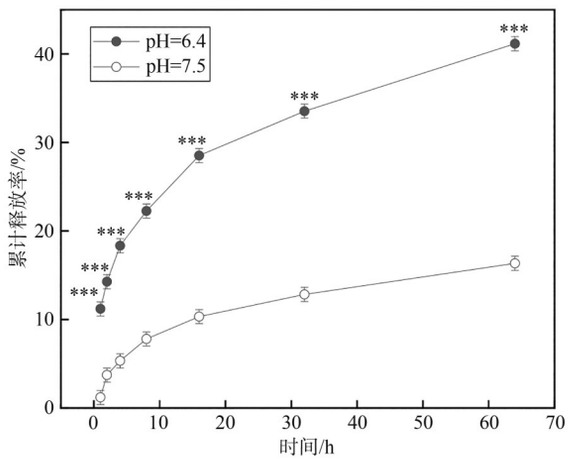
CCK-8 实验结果显示(图 4),CMHCS 对 HGC27 胃癌干细胞的增殖具有显著的抑制作用,且呈现明确的剂量依赖性。经计算,CMHCS 对胃癌干细胞的 IC_{50} 值为 44.02 μg/mL(以顺铂计),表明其能有效杀伤耐药性更强的胃癌干细胞。

2.4 胃癌干细胞成球实验结果

成球实验结果(图 5)显示,对照组、顺铂组和 CMHCS 组所形成干细胞球的数量分别为 85.13、16.33 和 6.47 个。与游离顺铂组相比,CMHCS 处理组的干细胞球的数量显著降低了 2.53 倍。这表明 CMHCS 能够有效抑制胃癌干细胞的自我更新。

2.5 癌细胞凋亡实验结果

流式细胞术检测结果(图 6)显示,对照组、顺铂组和 CMHCS 组的细胞总凋亡率分别为 4.60%、8.96% 和 18.64%。与游离顺铂组相比,CMHCS 处理组的细胞凋亡率显著提高了 1.08 倍。这表明 CMHCS 能更有效地诱导胃癌细胞,尤其是对凋亡具有抵抗性的肿瘤干细胞发生凋亡。



***表示 $P<0.001$。

图 3　不同 pH 值下 CMHCS 的体外药物释放曲线

Fig. 3　*In vitro* drug release curves of CMHCS at different pH values

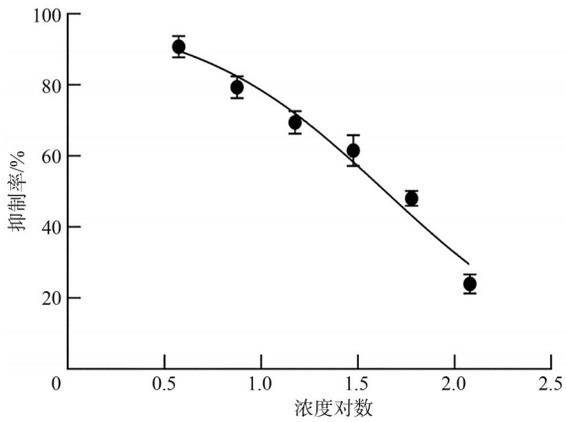
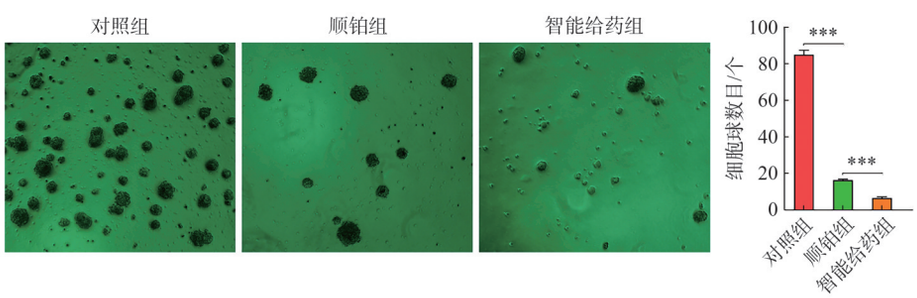


图 4　不同浓度 CMHCS 对 HGC27 胃癌干细胞的增殖抑制率

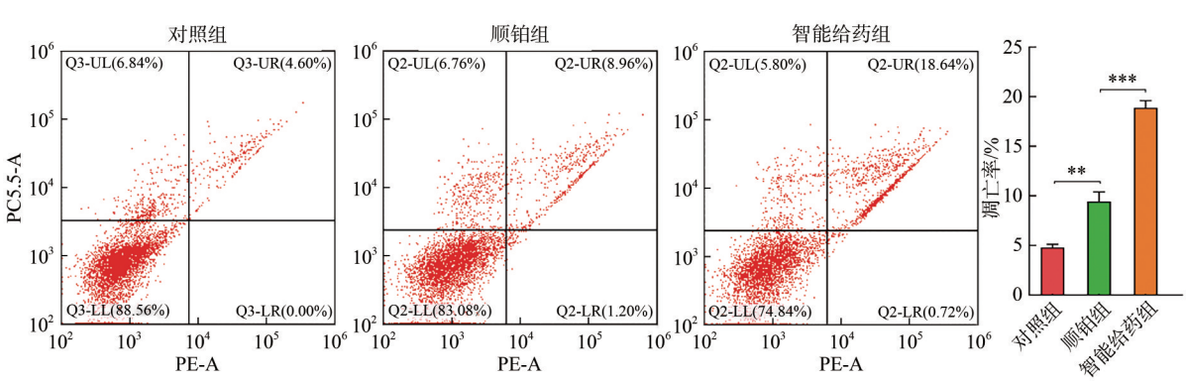
Fig. 4　Inhibitory effect of different concentrations of CMHCS on the proliferation of HGC27 gastric cancer stem cells



***表示 $P<0.001$。

图 5　胃癌干细胞成球实验结果

Fig. 5　Results of the gastric cancer stem cell sphere formation assay



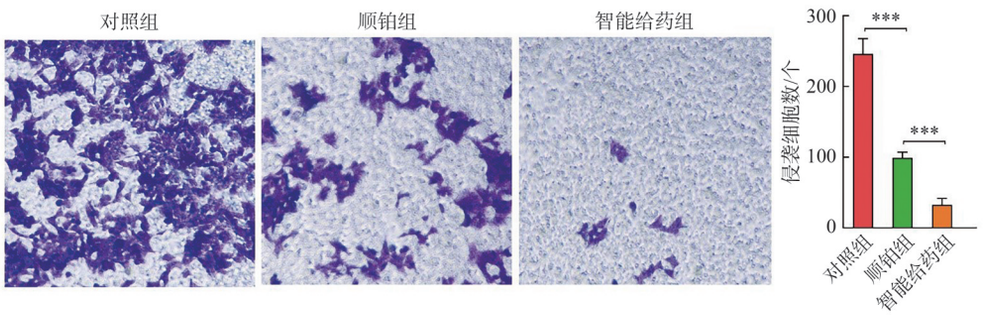
表示 $P<0.01$，*表示 $P<0.001$。

图 6　癌细胞凋亡实验结果

Fig. 6　Experimental results of cancer cell apoptosis

2.6　癌细胞侵袭实验结果

Transwell 侵袭实验结果表明（图 7），对照组细胞穿膜数量最多，显示出较强的侵袭能力。顺铂处理后，穿膜细胞数显著减少。而 CMHCS 处理组的穿膜细胞数进一步减少，仅为顺铂组的 35%，说明其对胃癌细胞侵袭能力的抑制效果是游离顺铂的 2.86 倍。这一优势可能归因于 CMHCS 对具有高侵袭特性的胃癌干细胞的有效清除。



***表示$P<0.001$。

图7 癌细胞侵袭实验结果

Fig. 7 Experimental results of cancer cell invasion

3 讨论

本研究成功构建了一种兼具“肿瘤微环境响应释药”与“肿瘤干细胞主动靶向”功能的多功能纳米递药系统CMHCS。该系统通过巧妙的材料复合与结构设计,旨在同时应对化疗药物体内分布非特异性和肿瘤干细胞难以清除的两大临床困境。

研究结果显示,CMHCS的设计目标均得以实现。首先,XRD和TEM结果证实,MMT在制备过程中被成功剥离成单层纳米片。这不仅为顺铂提供了巨大的负载空间,更重要的是,纳米级的MMT可以借助纳米尺寸效应(如EPR效应)及细胞内吞作用,高效携带顺铂穿透细胞膜,有望克服肿瘤细胞的多药耐药[26-31]。其次,pH响应释药实验清晰地证明了CS-SA水凝胶外壳的“智能阀门”功能。在中性生理条件下(pH 7.4),致密的凝胶网络有效限制了内部药物的泄漏,这预示着CMHCS在血液循环中具有良好的稳定性,能最大程度地降低对正常组织的毒副作用。一旦进入肿瘤组织的弱酸性微环境(pH 6.5),CS-SA凝胶中的氨基和羧基质子化,导致氢键破坏、凝胶网络溶胀甚至部分解离,从而开启药物释放的“开关”,实现顺铂在肿瘤部位的选择性富集和可控释放[32]。这种“按需释药”特性是实现精准治疗的关键。

更为重要的是,CMHCS通过引入HA,获得了精准识别并杀伤胃癌干细胞的能力。大量文献表明,CD44是包括胃癌在内的多种实体瘤干细胞的标志性表面抗原,而HA是其天然配体[33-35]。本研究中,HA被整合进CMHCS体系。我们的实验结果强有力地证实了HA靶向策略的有效性:与无差别杀伤的游离顺铂不同,CMHCS处理能够显著抑制胃癌干细胞的自我更新能力。这意味着CMHCS不仅能在肿瘤微环境中释放药物,更能进一步将药物“导航”至肿瘤干细胞,实现对这一“种子”细胞的特异性杀伤。这合理解释了为何在凋亡和侵袭实验中,CMHCS的效果远超游离顺铂,因为传统的凋亡和侵袭实验主要反映对普通肿瘤细胞的作用,而肿瘤干细胞正是凋亡抵抗和侵袭转移的主要驱动者[14-17]。

综上所述,CMHCS通过“MMT纳米载体增效、pH敏感凝胶控释、HA主动靶向”的三位一体协同作用,成功将传统化疗药物顺铂升级为一种能够精准识别并根除胃癌干细胞的智能制剂。本研究不仅为胃癌治疗提供了一种极具潜力的候选新药,更重要的是,其所展示的“靶向识别-屏障突破-精准释药”集成设计理念,为未来开发更高效、更安全的抗肿瘤药物提供了重要的理论依据和实践范式。

参考文献:

[1] ZHANG B W. Analysis of gastric cancer medication by exploring fluorouracil drugs[J]. Theoretical and Natural Science, 2024, 58(1): 28-34.

[2] JI K, JI J F. Current status of immunotherapy in gastric cancer[J]. Holistic Integrative Oncology, 2023, 2(1): 32.

[3] YANG W J, ZHAO H P, YU Y, et al. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer [J]. World Journal of Gastroenterology, 2023, 29(16): 2452-2468.
[4] 胡泽瑞, 朱小琼, 葛王舒琦, 等. 2022年全球及中国胃癌发病率和死亡率分析[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(6): 767-774.
[5] ZHU Y Z, ZHOU M, KONG W Y, et al. Antibody-drug conjugates: The clinical development in gastric cancer[J]. Frontiers in Oncology, 2023, 13: 1211947.
[6] KUMAR B, SINGH S, SKVORTSOVA I, et al. Promising targets in anti-cancer drug development: Recent updates[J]. Current Medicinal Chemistry, 2017, 24(42): 4729-4752.
[7] YANG H L, JI K, JI J F. Current status and perspectives of conversion therapy for advanced gastric cancer[J]. Chinese Journal of Cancer Research, 2022, 34(2): 109-114.
[8] RUSSI S, VERMA H K, LAURINO S, et al. Adapting and surviving: Intra and extra-cellular remodeling in drug-resistant gastric cancer cells[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(15): 3736.
[9] DAGOGO-JACK I, SHAW A T. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies[J]. Nature Reviews. Clinical Oncology, 2018, 15(2): 81-94.
[10] YANG M Q, LIU P P, WANG K F, et al. Chemotherapy induces tumor immune evasion by upregulation of programmed cell death ligand 1 expression in bone marrow stromal cells[J]. Molecular Oncology, 2017, 11(4): 358-372.
[11] BATLLE E, CLEVERS H. Cancer stem cells revisited[J]. Nature Medicine, 2017, 23(10): 1124-1134.
[12] LI A A, LEWIS M T, HUANG J, et al. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy[J]. Journal of the National Cancer Institute, 2008, 100(9): 672-679.
[13] SU X M, YE J, HSUEH E C, et al. Tumor microenvironments direct the recruitment and expansion of human Th17 cells[J]. Journal of Immunology, 2010, 184(3): 1630-1641.
[14] DYLLA S J, BEVIGLIA L, PARK I K, et al. Colorectal cancer stem cells are enriched in xenogeneic tumors following chemotherapy[J]. PLoS One, 2008, 3(6): e2428.
[15] ZHOU S, SCHUETZ J D, BUNTING K D, et al. The ABC transporter Bcrp1/ABCG2 is expressed in a wide variety of stem cells and is a molecular determinant of the side-population phenotype[J]. Nature Medicine, 2001, 7(9): 1028-1034.
[16] CLARKE M F, BECKER M W. Stem cells: The real culprits in cancer?[J]. Scientific American, 2006, 295(1): 52-59.
[17] POLYAK K, HAHN W C. Roots and stems: Stem cells in cancer[J]. Nature Medicine, 2006, 12(3): 296-300.
[18] CREIGHTON C J, LI A A, LANDIS M, et al. Residual breast cancers after conventional therapy display mesenchymal as well as tumor-initiating features[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2009, 106(33): 13820-13825.
[19] DOHERTY M R, SMIGIEL J M, JUNK D J, et al. Cancer stem cell plasticity drives therapeutic resistance[J]. Cancers, 2016, 8(1): 8.
[20] LOMIZE A L, HAGE J M, SCHNITZER K, et al. PerMM: A web tool and database for analysis of passive membrane permeability and translocation pathways of bioactive molecules[J]. Journal of Chemical Information and Modeling, 2019, 59(7): 3094-3099.
[21] YANG Y, LIU L X, TIAN Y, et al. Autophagy-driven regulation of cisplatin response in human cancers: Exploring molecular and cell death dynamics[J]. Cancer Letters, 2024, 587: 216659.
[22] GUTIERREZ-ROMERO L, DÍEZ P, MONTES-BAYÓN M. Bioanalytical strategies to evaluate cisplatin nanodelivery systems: From synthesis to incorporation in individual cells and biological response[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2024, 237: 115760.
[23] DUAN S, XIA Y, TIAN X, et al. A multi-bioresponsive self-assembled nano drug delivery system based on hyaluronic acid and geraniol against liver cancer[J]. Carbohydrate Polymers, 2023, 310: 120695.
[24] GOMEZ K E, WU F, KEYSAR S B, et al. Cancer cell CD44 mediates macrophage/monocyte-driven regulation of head and neck cancer stem cells[J]. Cancer Research, 2020, 80(19): 4185-4198.
[25] PASHKINA E, BYKOVA M, BERISHVILI M, et al. Hyaluronic acid-based drug delivery systems for cancer therapy [J]. Cells, 2025, 14(2): 61.
[26] ZENG F, JU R J, LI X T, et al. Advances in investigations on the mechanism of cancer multidrug resistance and the liposomes-based treatment strategy[J]. Journal of Pharmaceutical Investigation, 2014, 44(7): 493-504.

[27] DHAKNE P, PILLAI M, MISHRA S, et al. Refinement of safety and efficacy of anti-cancer chemotherapeutics by tailoring their site-specific intracellular bioavailability through transporter modulation[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer, 2023, 1878(4): 188906.
[28] SAHAY G, QUERBES W, ALABI C, et al. Efficiency of siRNA delivery by lipid nanoparticles is limited by endocytic recycling[J]. Nature Biotechnology, 2013, 31(7): 653-658.
[29] MAO K R, WANG J L, XIE Q Y, et al. Cationic nanoparticles-based approaches for immune tolerance induction in vivo[J]. Journal of Controlled Release, 2024, 366: 425-447.
[30] ALINA R, MINAHIL M, FIZA R, et al. Targeted drug delivery via nanoparticles for cancer treatment[J]. International Journal of Science and Research Archive, 2024, 13(2): 1777-1796.
[31] KHAN A, RASHID R, MURTAZA G, et al. Gold nanoparticles: Synthesis and applications in drug delivery[J]. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 2014, 13(7): 1169.
[32] SHI J J, KANTOFF P W, WOOSTER R, et al. Cancer nanomedicine: Progress, challenges and opportunities[J]. Nature Reviews Cancer, 2017, 17(1): 20-37.
[33] LI P Y, PAN J Y, DONG Y T, et al. Microenvironment responsive charge-switchable nanoparticles act on biofilm eradication and virulence inhibition for chronic lung infection treatment[J]. Journal of Controlled Release, 2024, 365: 219-235.
[34] AL-HAJJ M, WICHA M S, BENITO-HERNANDEZ A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2003, 100(7): 3983-3988.
[35] LI W Z, MA H L, ZHANG J, et al. Author correction: Unraveling the roles of CD44/CD24 and ALDH1 as cancer stem cell markers in tumorigenesis and metastasis[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 4276.

(责任编委 那顺布和)

Synthesis and Functional Assessment of a Smart Nanoscale Drug Delivery System for Cancer Stem Cell Targeting

LI Xi[1], WU Lijuan[2], FENG Zijian[1], LI Yu[1], WU Yingcai[2], WANG Zhenfei[2]
(1. *Department of Basic, Naval University of Engineering, Wuhan* 430033, *China*;
2. *The Laboratory for Inheritance and Development of Integrated Chinese (Mongolian) and Western Medicine in Anti-Tumor Therapy, Peking University Cancer Hospital (Inner Mongolia Campus) / Affiliated Cancer Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot* 010020, *China*)

Abstract: To address the issues of non-specificity in conventional chemotherapy and the difficulty in eliminating cancer stem cells, a cisplatin (Cis)-montmorillonite (MMT)-hyaluronic acid (HA)-chitosan (CS)-sodium alginate (SA) nano-drug delivery system (CMHCS) was constructed. MMT was used to load cisplatin, HA conferred CD44 targeting, and the system was encapsulated with a CS-SA hydrogel. XRD and TEM analyses showed uniform exfoliation of MMT. In vitro release exhibited pH sensitivity, with the cumulative release at pH 6.5 being three times higher than that at pH 7.4 over 64 hours. CMHCS significantly inhibited stem cell proliferation with an IC_{50} of 44.02 μg/mL, suppressed sphere formation by 2.53-fold, increased the apoptosis rate by 1.08-fold, and reduced cell invasion by 2.86-fold. In summary, CMHCS enables tumor-selective drug release and effective elimination of cancer stem cells, offering a promising strategy to overcome drug resistance and tumor recurrence.

Key words: targeted drug delivery; cancer stem cells; intelligent nano-drug delivery system; nanocarrier