

酸响应两亲性聚合物药物载体的研究进展

刘静怡, 周 瑜*, 彭家昱, 陶旺旺, 陈红祥

(武汉科技大学, 煤转化与新型碳材料湖北省重点实验室, 武汉 430081)

摘要:目前临床上常用的抗癌药物大多为小分子, 其存在水溶性差、释药速率不可控、毒副作用大等问题。鉴于两亲性聚合物可自组装形成“核壳”结构的纳米胶束以及正常组织呈中性、而肿瘤组织和细胞内显微酸性的特点, 近十几年来具有酸响应性能的两亲性聚合物抗癌药物载体得到了广泛关注和研究。本文着重介绍了酸响应两亲性聚合物药物载体的结构特点, 并从提高载体在血液循环中的稳定性、增强细胞摄取能力和控制药物释放等三个方面阐述了酸响应两亲性聚合物药物载体的功能特性, 同时展望了其研究前景。

关键词:酸响应; 两亲性; 聚合物; 药物载体

癌症是最常见的一类恶性肿瘤, 严重威胁着人类生命。化疗是目前临床上治疗癌症最常用的一种方法, 但其存在药物水溶性差、释药速率不可控以及毒副作用大等问题^[1]。两亲性聚合物能够自组装形成具有独特“核壳”结构的纳米胶束, 其疏水内核可用来包载疏水性药物, 而亲水外壳可维持胶束在血液循环中的稳定性^[2]。因而, 将两亲性聚合物用作载体可对疏水性抗癌药物起到增溶作用, 并有助于延长其在体内的循环时间, 降低毒副作用, 提高药物的生物利用度^[3]。

随着两亲性聚合物药物载体研究的不断深入, 研究者们发现刺激响应型聚合物能够通过响应内部或外部环境, 如温度、pH、磁场、光照等微小变化, 使聚合物的结构及性能发生改变, 进而实现药物的有效运输和释放^[4]。众所周知, 人体不同部位的 pH 存在差异, 比如正常组织部位和血液系统的 pH 为 7.4 左右, 而肿瘤组织部位 pH 在 6.5~7.2, 细胞内的溶酶体和内涵体中则更低, pH 为 4.0~6.0^[3]。利用肿瘤微环境偏酸性的特点, 近十几年来设计制备酸响应两亲性聚合物药物载体得到了科学工作者们的广泛关注。

1 结构特点

酸响应两亲性聚合物药物载体能够通过 pH 的刺激产生相应的结构变化, 从而实现药物的有效运输和控制释放, 主要是由于这些聚合物在其结构上含有酸敏感的化学键或官能团。

目前两亲性聚合物药物载体中研究较多的酸敏感化学键有亚胺键^[5,6]、胺键^[7,8]、 β -羧基酰胺键^[9,10]、缩酮^[11]、缩醛^[12]等(如图 1 所示)。如 Xu 等^[1]利用醛基和氨基的缩合反应制备了一种通过亚胺键将聚乙二醇单甲醚(MPEG)接在两端的两亲性聚合物药物载体(MPEG- D_{labile} -PAE-g-Chol)(如图 2a 所示)。研究发现, 该聚合物在 37℃、pH 6.5 下处理 2h 后, 其核磁图中 10.13ppm 处出现了醛基质子的化学位移, 当 pH 继续降低到 5.0 时, 亚胺键质子的化学位移完全消失, 而在 37℃、pH 7.4 下做相同处理时, 并未发现这些变化(如图 2b 所示)。同时还发现, MPEG- D_{labile} -PAE-g-Chol 在 pH 6.5 下处理后的凝胶渗透色谱图中出现了双峰(如图 2c 所示)。以上测试结果说明, 亚胺键在中性条件下具有稳定性, 而在微酸性条件下会水解断键, 使 MPEG 从聚合物上脱除, 从而可降低 MPEG 对肿瘤细胞摄取的抑制作用, 增强药物疗效。为了避免载药体系在血液循环过程中出现药物早释问题, 本实验室通过胺键将阿霉素

10.14028/j.cnki.1003-3726.2021.12.003

收稿:2020-09-19;修回:2021-04-27;

基金项目:湖北省重点实验室基金项目(WKDM201902);

作者简介:刘静怡,女,硕士研究生,主要从事高分子药物载体的研究;

* 通讯联系人:周瑜,女,博士,教授,主要从事高分子材料研究。E-mail:zhouy1015@163.com.

(DOX)键合到聚合物侧链,得到了两亲性聚合物前药(PU-hyd-DOX)(如图 3 所示)。体外释药实验数据显示,pH 7.4 下载体释药速率缓慢,且药物累积释放量随溶液 pH 的降低而逐渐增大^[7],说明脲键在微酸性条件下可水解断键,从而赋予该聚合物前药酸响应释药性能。Yang 等^[9]和 Guo 课题组^[13]将两亲性聚合物侧链氨基与 2,3-二甲基马来酸酐反应,制备了含 β -羧基酰胺键的两亲性聚合物药物载体,发现所得聚合物胶束在 pH 7.4 下带负电,稳定性较好,而在 pH 6.8 下其电位迅速由负电转变为正电(如图 4 所示),表明 β -羧基酰胺键具有酸响应性,在微酸性条件下可水解还原出氨基,由于其质子化带正电,所以赋予两亲性聚合物药物载体电荷反转性能。

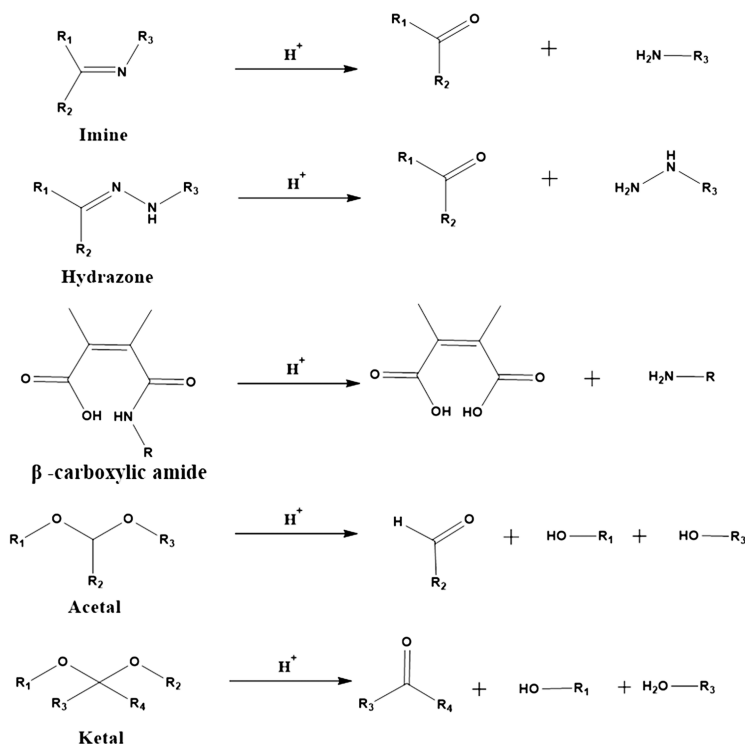


图 1 酸敏感键种类及其在酸性条件下的水解产物

Figure 1 pH-Sensitive chemical bonds and their hydrolysis products under acidic conditions

除了上述提到的酸敏感化学键,有些官能团也能使两亲性聚合物药物载体具有酸响应性能,这类基团以氨基和羧基最为常见。因为在不同 pH 条件下氨基或羧基会发生质子化或去质子化,使得聚合物所带电性、电量及其亲疏水性能发生改变,这将有助于聚合物载体载药、稳定运输药物或及时释放药物^[14]。如 Gouveia 等^[15]利用生物相容性较好的聚 2-甲基丙烯磷酰胆碱(PMPC)与含有氨基的聚 2-异丙氨-甲基丙烯酸酯(PDPA)合成了一种两亲性聚合物(PMPC-PDPA),研究发现,形成胶束后,在 pH 为 5.0 时,由于氨基质子化使 PDPA 发生电荷反转,其由疏水变为亲水,导致胶束解聚,药物释放量明显增加,从而达到酸敏感释药的效果。此外,聚合物中氨基的含量也会对胶束的性能产生影响,如 Lin 等^[16]通过调节溴代己内酯(Br-CL)和己内酯(CL)的比例,经过一系列反应合成了叔氨基含量不同的两种两亲性聚合物(PCL-D₄-PMPC 和 PCL-D₆-PMPC)(如图 5(a)所示)。研究发现相对于不含氨基的聚合物 PCL-PMPC,两者所形成胶束的电位和释药速率均随 pH 的降低明显增大,呈现出酸敏感性;且氨基含量较高的 PCL-D₆-PMPC 胶束表面所带电荷更多(如图 5(b)所示),酸性条件下其释药速率也更快(如图 5(c)所示)。考虑到两亲性聚合物自组装制备载药胶束时通常会使用有机溶剂,而作为生物材料有机溶剂的使用又会增加其毒副作用,因此本实验室利用含羧酸侧基的聚氨酯(PU-COOH)在中性或微碱性条件下由于羧基去质子化带负电的特性,在无需使用有机溶剂的情况下,在水中通过静电作用将其与阳离子药物(DOX•

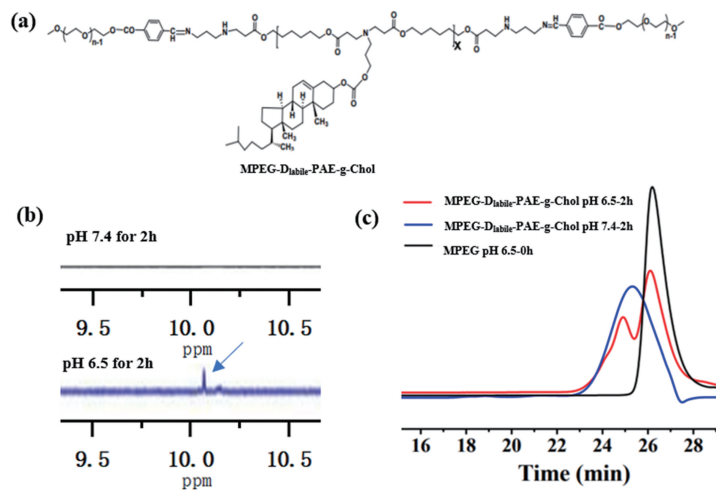


图 2 (a) MPEG-D_{labile}-PAE-g-Chol 的结构;(b) MPEG-D_{labile}-PAE-g-Chol 的核磁氢谱;
(c) MPEG-D_{labile}-PAE-g-Chol 分别在 pH 7.4 和 6.5 的缓冲溶液处理 2h 后的 GPC 图^[1]

Figure 2 (a) The structure of MPEG-D_{labile}-PAE-g-Chol; (b) ¹H NMR spectra of MPEG-D_{labile}-PAE-g-Chol incubated in PBS at pH 7.4 and 6.5 for 2h; (c) GPC curves of MPEG-D_{labile}-PAE-g-Chol incubated in PBS at pH 7.4 and 6.5 for 2h^[1]

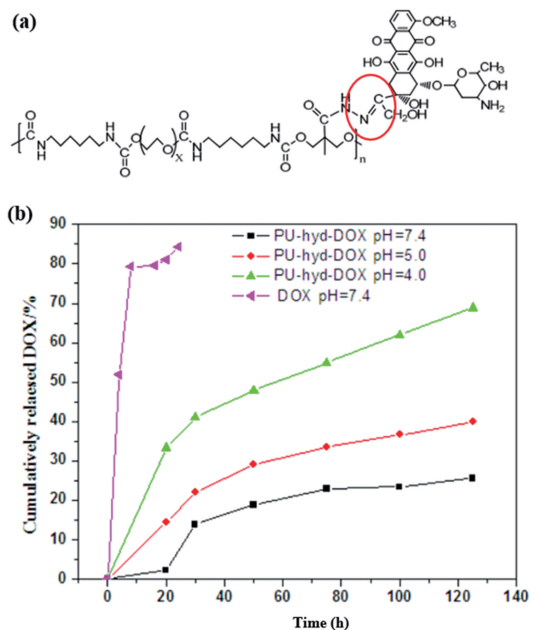


图 3 (a)聚合物 PU-hyd-DOX 的结构,(b) PU-hyd-DOX 胶束在不同 pH 下的体外释药曲线^[7]

Figure 3 (a) The structure of PU-hyd-DOX; (b) *In vitro* drug release curves of pure DOX and PU-hyd-DOX micelles at different pH values^[7]

HCl)结合,得到了 PU•DOX 聚氨酯载药体系(如图 6 所示)^[17]。研究发现,在 pH 7.4 下所载药物几乎无释放,但随 pH 下降,药物累计释放量有明显增加,说明微酸性条件下羧基发生了质子化,从而削弱了 PU-COOH 与 DOX 之间的静电作用,使 PU•DOX 呈现出较好的酸敏感释药性能。为了使两亲性聚合物药物载体表现出酸响应性能,氨基和羧基既可以单独使用,也可以将它们共同引入聚合物。如 Wu 等^[18]通过硫醇-烯点击反应合成了主链相同,但在同一位置分别带有氨基和羧基的两种聚合物(PCL-*b*-PBF(COOH)-*b*-PCL 和 PCL-*b*-PBF(NH₂)-*b*-PCL)(如图 7 所示)。研究发现,将这两种聚合物按不同比例

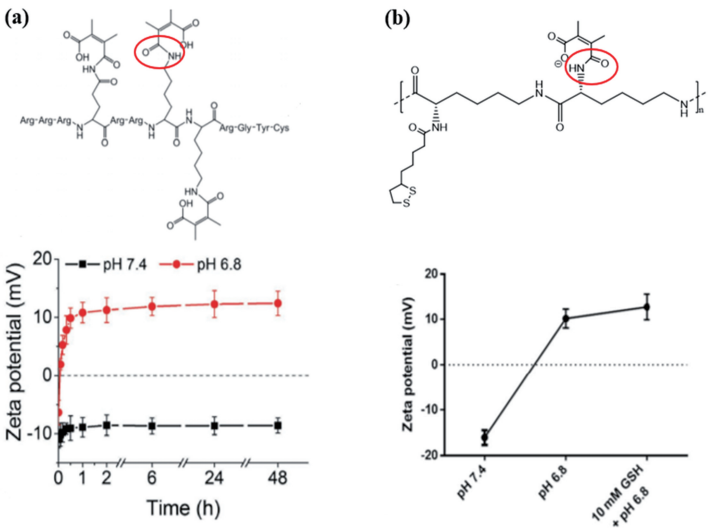


图 4 聚合物的结构及其胶束在不同 pH 条件下的电位：(a)DA-TAT-PECL^[13]；(b)DA-PLL-LA^[9]

Figure 4 The structure of polymers and zeta-potential of the polymer micelles at different pH values；

(a) DA-TAT-PECL^[13]；(b) DA-PLL-LA^[9]

共组装得到的胶束其所带电荷随溶液 pH 的降低而逐渐增加，呈现出酸响应电荷反转性能，从而加速药物的释放。这类药物载体中还有一种常见的是两性离子聚合物，即将带不同电性的两种基团引入同一聚合物链中，同样其对 pH 的变化也会呈现出电荷反转性能^[19]。

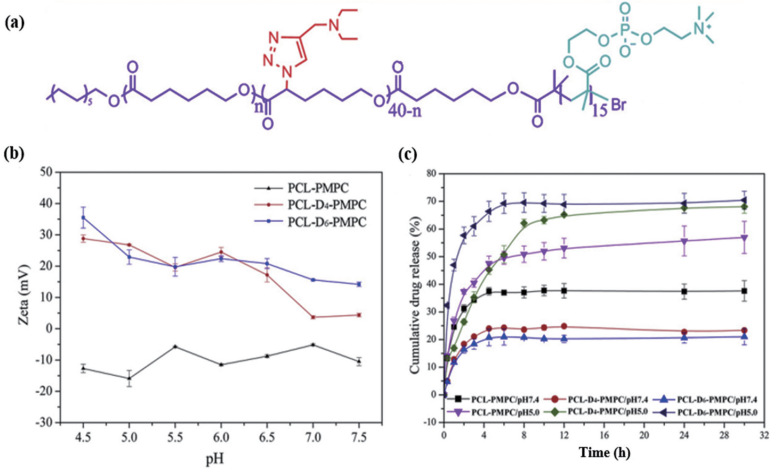


图 5 (a)聚合物 PCL-D-PMPC 的结构；(b)不同 pH 条件下聚合物胶束的 zeta 电位；

(c)不同 pH 条件下聚合物载药胶束的累积释药曲线^[16]

Figure 5 (a) The structure of PCL-D-PMPC；(b) The zeta potential of polymer micelles at different pH values；

(c) Drug release profiles of DOX-loaded micelles at different pH values^[16]

酸响应两亲性聚合物药物载体通常含有酸敏感化学键或官能团，而这些键或基团的位置又可以灵活多变。例如，将含有羧基和氨基的链段设计在两亲性聚合物胶束亲水外壳，以便其通过酸刺激而质子化，改变胶束表面所带电荷^[18,19]；也可以将它们设计在胶束亲水外壳与疏水内核之间，如利用苯亚胺键将亲疏水段相连制得酸响应两亲性聚合物胶束，当其处于微酸性环境时苯亚胺键会水解断裂，从而脱去亲水段，使细胞对胶束的摄取能力增强，药物释放速率加快^[5,20]；还可以将酸敏感键或基团设计在胶束的疏水内核，如利用苯硼酸交联法使聚合物(PIC)的疏水内核交联，得到具有酸敏感交联结构的聚合物(diPBA-

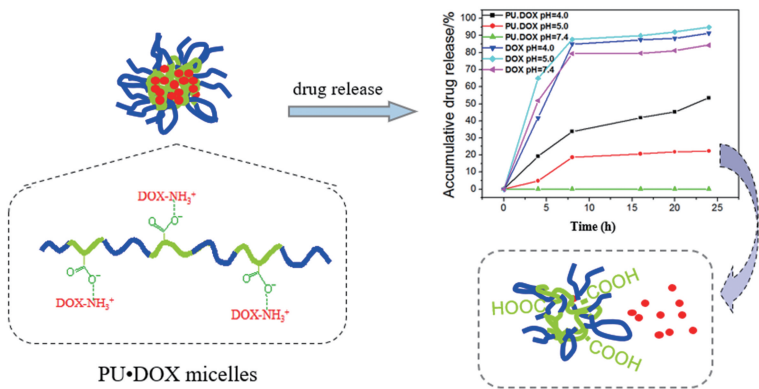


图 6 载药胶束 PU·DOX 的结构及其不同 pH 条件下的体外释药曲线^[17]

Figure 6 The structure of PU·DOX and in vitro drug release curves of pure DOX and PU·DOX micelles at different pH values^[17]

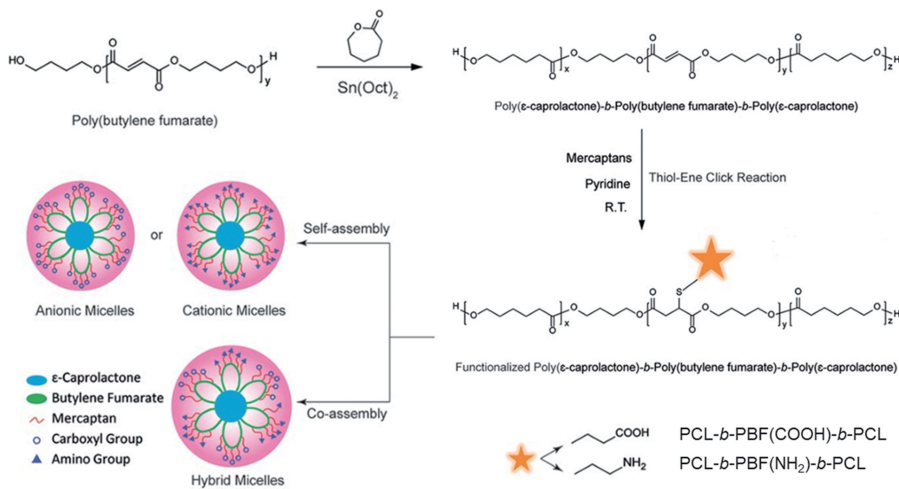


图 7 PCL-*b*-PBF(COOH)-*b*-PCL 和 PCL-*b*-PBF(NH₂)-*b*-PCL 的合成路线及其自组装示意图^[18]

Figure 7 Synthesis route and schematic illustration of assembly behavior for PCL-*b*-PBF(COOH)-*b*-PCL and PCL-*b*-PBF(NH₂)-*b*-PCL^[18]

PIC),发现该载药体系在血液中的稳定性得到提高,而在微酸性条件下由于硼酸酯键发生水解可使其交联结构破坏,从而迅速释放药物(如图 8 所示)^[21]。可见,在不同组成的载药体系中,酸敏感键或基团位置的改变会赋予其不同的功能特性,研究还发现,在相同组成的载药体系中,各链段的排列方式不同也会对体系性能产生影响。Wu 等^[19]分别通过无规共聚和嵌段共聚制备了两种含叔氨基的两亲性聚合物(SDRM 和 SDBM)(如图 9 (a)所示),发现无规共聚物 SDRM 形成的胶束结构较为松散,粒径略大,且其胶束表面所带电荷量也偏大(如图 9 (b)所示),而嵌段共聚物 SDBM 的表面电荷和粒径均偏小,说明虽然 SDRM 和 SDBM 均含有酸敏感叔氨基,但后者氨基在形成胶束的过程中可更好地被包裹在疏水内核中,从而有利于延长其在血液中的循环时间,并通过高通透性和滞留(EPR)效应在肿瘤部位累积。此外,还可以设计利用酸敏感键连接两亲性聚合物和药物,得到具有酸响应释药性能的聚合物前药^[7]。以上研究表明,通过引入不同的酸敏感化学键/官能团或改变其在载体中的位置可获得具有多种结构特点和功能特性的两亲性聚合物药物载体。

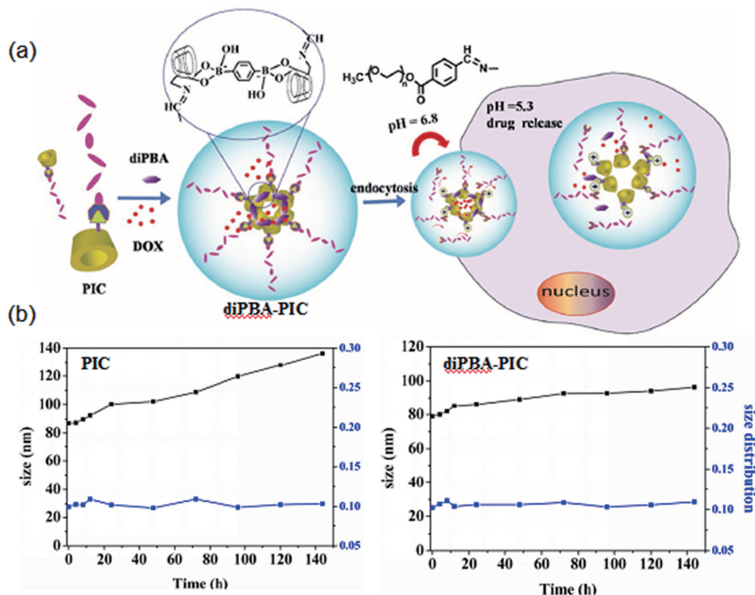


图 8 (a) diPBA-PIC 胶束的结构及其在酸刺激下的药物释放示意图;(b) PIC 胶束和 diPBA-PIC 胶束在 pH 7.4 下的粒径及其分布^[21]

Figure 8 (a) Schematic illustration of diPBA-PIC micelles and acid triggered release of DOX from micelles; (b) The size and size distribution of PIC micelles and diPBA-PIC micelles in PBS at pH 7.4^[21]

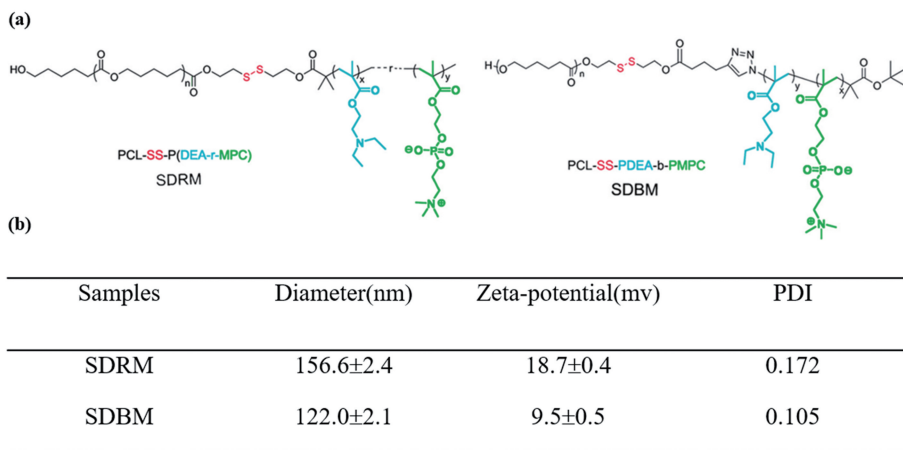


图 9 (a) SDRM 和 SDBM 的结构;(b) SDRM 和 SDBM 胶束的粒径及电位^[19]

Figure 9 (a) The structure of SDRM and SDBM; (b) The particle size and zeta potential of SDRM and SDBM micelles^[19]

2 功能特性

酸响应两亲性聚合物由于具有多种能够对 pH 变化做出响应的特殊结构,使得其胶束的表面化学性质、粒径、形状、电荷和结构等会随 pH 的变化发生改变,因此可赋予载体不同的功能特性,如可提高胶束在血液循环中的稳定性、增强细胞摄取能力和控制药物释放等^[22]。

载药体系由静脉注射进入体内后首先要通过血液循环运输到病灶部位,因此载体在血液中需要有良好的稳定性。Wang 等^[21]利用酸敏感苯硼酸交联法制备出了一种两亲性聚合物纳米粒子,发现在 pH 7.4 下其相对于未交联粒子的稳定性显著提高。鉴于血液中血浆成分及细胞膜表面带负电的特性^[5],

Gao 等^[23] 制备了一种同时含有氨基和羧基的两性离子聚合物(dHAD)胶束,使其在 pH 7.4 时通过氨基和羧基的去质子化也带负电,研究发现,其在含牛血清的溶液中培养 4d 后尺寸基本无变化(如图 10 所示),说明在正常生理条件下,该类带负电的酸响应两亲性聚合物胶束可有效抑制其与血浆成分及细胞膜等之间的相互作用,从而提高载体在血液循环中的稳定性。

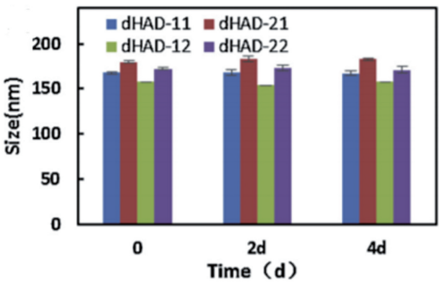


图 10 dHAD 胶束在 37℃ 含牛血清蛋白溶液中的血清稳定性^[23]

Figure 10 Serum stability of dHAD micelles in the presence of FBS at 37℃^[23]

载药体系到达病灶部位后,为了使药物能够有效进入肿瘤细胞,根据肿瘤细胞内外 pH 的差异,可设计具有特定结构的酸响应两亲性聚合物药物载体以增强细胞对其的摄取能力。Guo 等^[13] 利用 β -羧基酰胺键的酸响应性特点,制备了一种两亲性聚合物药物载体(DA-TAT-PECL),使其在 pH 7.4 时带负电,而在 pH 6.8 下,由于 β -羧基酰胺键水解还原出氨基而带正电,细胞实验结果显示,在 pH 6.8 的条件下,短时间内胞内荧光强度明显增强,说明此时更多药物进入细胞(如图 11 所示),表明该类具有酸响应电荷反转性能的两亲聚合物胶束不仅可提高载体在血液循环中的稳定性,还可促进细胞对其的摄取。据文献报道,目前两亲性聚合物中亲水链段以聚乙二醇(PEG)最为常见,PEG 可提高纳米药物载体的亲水性和稳定性,然而 PEG 的存在又会抑制纳米药物载体的细胞内在化^[1]。Yan 等^[24] 采用酸敏感性的原酸酯键将 PEG 连接在两亲性聚合物的侧链,使该载体到达微酸性病灶部位后又能水解脱去 PEG。该举措既可充分发挥聚乙二醇作为药物载体的优势,又可减少其存在带来的弊端,从而促进肿瘤细胞对载体的摄取。Sun 等^[25] 通过脰键将 MPEG 连接到聚合物末端,在血液循环过程中 MPEG 不仅可以提高胶束的稳定性,还可以利用其亲水屏蔽作用将聚合物侧链的叶酸包裹在胶束内部,避免被网状内皮系统识别而清除,当载药体系通过 EPR 效应到达酸性病灶部位后,脰键的断裂又可将叶酸暴露,从而发挥其主动靶向作用,增强细胞的摄取。

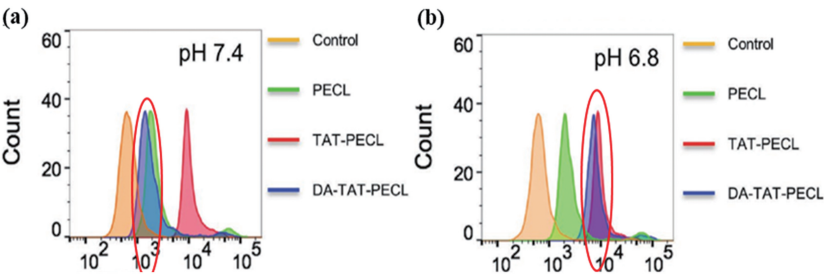


图 11 聚合物载药胶束在 MDA-MB-231 细胞中于不同 pH 下处理 2h 后的流式细胞分析图:(a) pH 7.4;(b) pH 6.8^[13]

Figure 11 Flow cytometry analysis of drug-loaded polymer micelles in MDA-MB-231 cells at different pH values for 2 h: (a) pH 7.4; (b) pH 6.8^[13]

载药体系进入病灶部位或细胞后,需要将药物及时释放出来才能达到抗癌效果。利用正常组织与肿瘤部位以及细胞器中 pH 的差异,通过酸刺激使酸响应两亲性聚合物药物载体的结构发生变化,可实现药物的控制释放。Zhang 等^[26] 利用较低 pH 下氨基易质子化的特性,使聚合物发生电荷转变而带正电,

发现相对于 pH 7.4 时,载体在 pH 5.0 下的亲水性能和静电斥力增强,载体尺寸变大,使 148h 内药物累积释放量达 80% (pH 7.4 时,不超过 35%),证实其具有良好的酸响应释药性能(如图 12 所示)。本实验室为了避免载药体系在正常生理条件下出现药物的早释,将抗癌药 DOX 由酸敏感胺键连接到聚氨酯侧基上,合成了一种聚氨酯前药 PU-hyd-DOX^[7]。结果显示,在正常生理条件下 20h 时,PU-hyd-DOX 载药体系的药物累积释放量仅为 2%,基本无暴释和漏释,但随着 pH 降低,药物释放量明显增加,表现出明显的酸敏感释药性能(如图 3 所示),且其对 MCF-7 细胞具有良好的生长抑制作用。

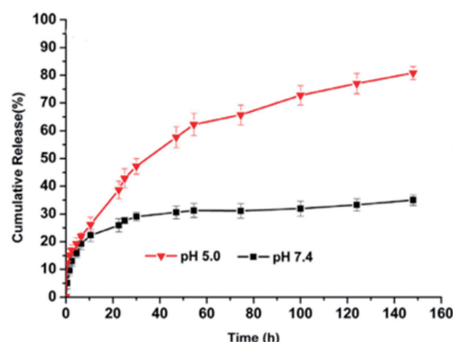


图 12 载药胶束在 pH7.4 和 5.0 时体外药物释放图^[26]

Figure 12 *In vitro* drug release profiles from the DOX-loaded micelles at pH 7.4 and 5.0^[26]

3 结束语

酸响应两亲性聚合物药物载体主要是利用正常组织显中性、肿瘤组织和细胞内为微酸性的特点,通过所含酸敏感化学键或基团对所处环境 pH 的变化产生载体结构、表面电荷和亲疏水性能等的改变,从而提高载体血液循环稳定性、增强细胞摄取能力或控制药物释放速率。近十几年来酸响应两亲性聚合物在药物载体领域已得到广泛研究,并取得了一定的进展,但目前相关研究主要还处于细胞或动物实验阶段,尚未实现临床应用。另外,从静脉注射入人体到发挥抗癌疗效,载药体系经历的环境很复杂,使得其治疗效果受到很大影响。因此,将酸响应与其它功能特性如主动靶向、还原响应、光响应、酶响应以及磁响应等相结合,研制具有多效协同作用的两亲性聚合物药物载体,并探究其在体内的运载和释药机制,以实现药物在体内的高效递送和精准释放,将成为该领域的一个研究趋势。

参考文献:

- [1] Xu M, Zhang C, Wu J, Zhou H, Bai R, Shen Z, Deng F, Liu Y, Liu J. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11(6): 5701~5713.
- [2] 郑楠, 郑玉斌. 高分子通报, 2011, 9: 176~183.
- [3] Guo X, Wang L, Wei X, Zhou S. J Polym Sci Pol Chem, 2016, 54(22): 3525~3550.
- [4] Binauld S, Stenzel M H. Chem Commun, 2013, 49(21): 2082~2102.
- [5] Wu S, Zheng L, Li C, Xiao Y, Huo S, Zhang B. J Polym Sci Pol Chem, 2017, 55(12): 2036~2046.
- [6] Hsu C W, Hsieh M H, Xiao M C, Chou Y H, Wang T H, Chiang W H. Int J Biol Macromol, 2020, 163: 1106~1116.
- [7] 黄登程, 周瑜, 杨冰, 陈红祥, 廖兴华, 王士海. 聚氨酯工业, 2018, 33(2): 12~15.
- [8] Zhang J, Tang H, Shen Y, Yu Q, Gan Z. Macromol Rapid Commun, 2018, 39(20): 1800139.
- [9] Yang S, Wang Y, Ren Z, Chen M, Chen W, Zhang X. Mat Sci Eng C-Mater, 2018, 82: 234~243.
- [10] Ye M, Zhao Y, Wang Y, Yodsanit N, Xie R. Adv Funct Mater, 2020, 30(39): 2002655.
- [11] Yu N, Liu T, Zhang X, Gong N, Ji T, Chen J, Liang X, Kohane D S. Nano Lett, 2020, 20(7): 5465~5472.
- [12] Li M, Gao M, Fu Y, Chen C, Meng X, Fan A, Kong D, Wang Z, Zhao Y. Colloids Surf B, 2016, 140: 11~18.
- [13] Guo X, Wang L, Duval K, Fan J, Zhou S, Chen Z. Adv Mater, 2018, 30(3): 1705436.
- [14] Kamaly N, Yameen B, Wu J, Farokhzad O C. Chem Rev, 2016, 116(4): 2602~2633.
- [15] Gouveia V M, Rizzello L, Nunes C, Poma A, Ruiz-Perez L, Oliveira A, Reis S, Battaglia G. Pharmaceutics, 2019, 11(11): 614.

- [16] Lin H, Wang Q, Zhong R, Li Z, Zhao W, Chen Y, Tian M, Luo X. Colloids Surf B, 2019, 184: 110545.
- [17] Huang D, Zhou Y, Xiang Y, Shu M, Chen H, Yang B, Liao X. Polym Int, 2018, 67(9): 1186~1193.
- [18] Wu S, Zheng L, Zhou W, Li C, Xiao Y, Zhu W. J Polym Sci Pol Chem, 2016, 54(9): 1259~1267.
- [19] Wu Z, Gan Z, Chen B, Chen F, Cao J, Luo X. Biomater Sci, 2019, 7(8): 3190~3203.
- [20] 屈小中, 黄一宁, 杨振忠. 高分子通报, 2019, 2: 23~32.
- [21] Wang C, Wang J, Chen X, Zheng X, Xie Z, Chen L, Chen X. Macromol Biosci, 2017, 17 (3): 1600227.
- [22] Deirram N, Zhang C H, Kermaniyan S S, Johnston A P R, Such G K. Macromol Rapid Commun, 2019, 40(10): 1800917.
- [23] Gao Q, Zhang C, Zhang E, Chen H, Zhen Y, Zhang S, Zhang S. Colloids Surf B, 2019, 178: 412~420.
- [24] Yan G, Zhang P, Wang J, Wang X, Tang R. Asian J Pharm, 2020, 15(6): 728~738.
- [25] Sun L, Wei H, Zhang X, Meng C, Kang G, Ma W, Ma L, Wang B, Yu C. Polym Chem, 2020, 11(27): 4469~4476.
- [26] Zhang C, Chen Q, Wu W, Guo X, Cai C. Colloids Surf B, 2016, 142: 55~64.

Research Progress of Acid-Responsive Amphiphilic Polymers as Drug Carriers

LIU Jing-yi, ZHOU Yu^{*}, PENG Jia-yu, TAO Wang-wang, CHEN Hong-xiang

(Wuhan University of Science and Technology, Key Laboratory of Coal Conversion and New Carbon Material of Hubei Province, Wuhan 430081, China)

Abstract: At present, antitumor drugs in clinic are mostly small molecules, which have some disadvantages such as poor water solubility, uncontrolled drug release behavior and high toxicity. Due to amphiphilic polymers can self-assemble to form nano-micelles with “core-shell” structure and tumor tissues and their intracellular environment are weakly acidic as compared to the neutral normal tissues, the acid-responsive amphiphilic polymers as antitumor drug carriers have drawn a lot of attentions in the recent decade. This article emphatically introduced the structure characteristics of acid-responsive amphiphilic polymers as drug carriers, and the functional characteristics were expounded from improving the stability of micelle in blood circulation, enhancing cell uptake ability and controlling drug release. In addition, the future research prospect of acid-responsive amphiphilic polymers as drug carriers was also put forward.

Key words: Acid-responsive; Amphiphilic; Polymer; Drug carrier