

可注射布比卡因美洛昔康缓释制剂的安全性与药物代谢动力学研究

刘金玉^{1,2}, 杨丽娜², 杨孟昌^{1,2}

1. 西南医科大学附属医院麻醉科, 四川 泸州 646000; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院), 四川 成都 610072

【摘要】 目的 评估可注射布比卡因美洛昔康缓释制剂(布美制剂)在单侧腹股沟疝术后受试者中的安全性、药物代谢动力学(PK)及药效学(PD)。**方法** 40 例单侧腹股沟疝术后患者,采用随机数字表法分为 5 组,采用 3:1 区组随机法,在补片固定后分别涂抹布美制剂(A 组)或浸润注射 0.25% 盐酸布比卡因注射液(C 组)。A 组为剂量爬坡设计(布比卡因/美洛昔康):80 mg/2.4 mg(A1 组);60 mg/4.8 mg(A2 组);240 mg/7.2 mg(A3 组);360 mg/9.6 mg(A4 组);400 mg/12 mg(A5 组)。术后随访 27 天,记录不良事件(AE);监测给药后 120 小时内 20 个采血点数据以评估 PK 参数;计算静息和运动状态下 NRS 评分的 AUC_{0-72h} 初步评价 PD。**结果** A 组未观察到严重 AE,且 AE 发生无剂量依赖性。PK 结果显示,与 C 组比较,A 组 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 差异有统计学意义($P<0.01$),A3 组与 C 组的 C_{max} 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。A 组血浆药物浓度随剂量增加呈正相关。PD 方面,运动状态下 A4、A5 组 NRS- AUC_{0-24h} 较 C 组显著降低($P<0.05$)。**结论** 布美制剂在单次递增剂量给药显示出良好的安全性和显著的缓释特性,有望成为术后切口浸润镇痛的有效选择。

【关键词】 布比卡因;美洛昔康;安全性;药物代谢动力学

【中图分类号】 R614.3+2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)04-0159-05

Safety and pharmacokinetics of injectable bupivacaine and meloxicam sustained-release formulation LIU Jin-yu^{1,2}, YANG Li-na², YANG Meng-chang^{1,2} 1 Department of Anesthesiology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2 Department of Anesthesiology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China

【Corresponding author】 YANG Meng-chang

【Abstract】 Objective To assess the safety, pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of injectable bupivacaine and meloxicam extended-release formulation (Bumi formulation) in patients after unilateral inguinal hernia surgery. **Methods** Forty patients undergoing unilateral inguinal hernia surgery were selected. The patients were divided into a group A and a group C by using random number table method and 3:1 block group randomisation method. After the patch was fixed, the group A was treated with bupivacaine preparation. The group C was treated with 0.25% bupivacaine hydrochloride injection. The group A was further divided into five subgroups with a dose escalation design (bupivacaine/meloxicam): 80 mg/2.4 mg (A1), 60 mg/4.8 mg (A2), 240 mg/7.2 mg (A3), 360 mg/9.6 mg (A4) and 400 mg/12 mg (A5). The patients were followed up for 27 days. Adverse events (AEs) were recorded. Data from 20 blood collection points were monitored for 120 hours after administration to assess PK parameters. AUC_{0-72h} of NRS scores were calculated for initial evaluation of PD at rest and during exercise. **Results** No severe AE was observed in the group A, and AE occurred without dose-dependence. PK results showed that the differences in T_{max} and $T_{1/2}$ were significant ($P<0.01$) in the group A compared with the group C. The difference in C_{max} between the group A3 and group C was not statistically significant ($P>0.05$). Plasma drug concentration was positively correlated with dose increase in the group A. In term of PD, the NRS- AUC_{0-24h} was significantly lower than that of the group C ($P<0.05$). **Conclusions** Bumi formulation shows favorable safety profiles and significant sustained-release characteristics with single escalating-dose administration. It is expected to become an effective choice for postoperative incision analgesia.

【Key words】 Bupivacaine; Meloxicam; Safety; Pharmacokinetics

术后急性疼痛常发生于术后 72 小时。切口浸润镇痛作为多模式镇痛的组成部分,减少了术后阿片类药物的使用,并且镇痛效果显著^[1]。但普通局麻药物单次注射的镇痛作用持续时间仅为 8 至 12 小时,仍无法满足术后 72 小时的长效镇痛^[2,3]。因此开发超长效局部麻醉药物,对于术后急性疼痛治

疗至关重要。目前国外经批准使用的超长局麻药物脂质体布比卡因的实际效果未达预期长效稳定性,表现出间歇性和不可预测性^[4]。本研究药物是一种可注射布比卡因美洛昔康缓释制剂(布美制剂),美洛昔康可减少切口 pH 值下降,维持 pH 值,使得布比卡因解离曲线左移,减少布比卡因解离,增加局麻镇痛效果^[5,6]。在实际操作过程中,布美制剂通过涂抹于切口处发挥作用,避免了切口注射局麻药物而误入血管的不良事件。目前国内人群尚未有布比卡因与美洛昔康联用药物的安全性与

【基金项目】 四川省科技厅重点研发项目(编号:2023YFS0137);四川省人民医院科研项目(编号:2020X02)

【通讯作者】 杨孟昌

药物代谢动力学(PK)特征研究,因此,本研究主要目的是探索布美制剂在中国人群中安全性与PK。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究收集 2022 年 10 月 19 日至 2023 年 7 月 10 日四川省人民医院就诊的单侧无张力疝修补术后患者 40 例。纳入标准:美国麻醉医师协会(ASA)分级为 I~II 级;单侧无张力疝修补术后,男性(体重>50 kg;BMI 在 18.0 ~ 30 kg/m²)和非妊娠/哺乳女性(体重>45 kg;BMI 在 18.0 ~ 30 kg/m²),年龄 18 ~ 75 周岁。排除标准:①对酰胺类局麻药、非甾体抗炎药(NSAID)或对布美制剂任何辅料有过敏史或禁忌;②高出血风险,或有临床意义的任何活动性出血病史;③计划在试验期间同时进行其他外科手术(如双侧腹股沟疝修补术)者或有同侧腹股沟疝修补史;④物质滥用、吸烟史或

饮酒史;⑤其他经研究者判断认为不适合参与本试验的情况。采用随机数字表法分为 5 个爬坡计量组。各爬坡计量组按照 3 : 1 比例的区组随机方法分为布美制剂组(A 组)与 0.25% 盐酸布比卡因注射液组(C 组)。A 组共有 5 个剂量组,分别为(布比卡因 mg/美洛昔康 mg):80 mg/2.4 mg(A1)、60 mg/4.8 mg(A2)、240 mg/7.2 mg(A3)、360 mg/9.6 mg(A4)和 400 mg/12 mg(A5)。各组基线生命体征、体格检查、心电图数据、手术时长、苏醒时间,差异无统计学意义($P>0.05$)。总体男性受试者比例(92.5%)高于女性(7.5%),但组间性别比例差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。本研究获得了四川省人民医院的伦理委员会批准(批件号:伦审(药)2022 年第 39-1 号),所有受试者均签署知情同意书。

表 1 入选受试者人口统计学情况(FAS)

指标	A1 组(n=6)	A2 组(n=6)	A3 组(n=6)	A4 组(n=6)	A5 组(n=6)	C 组(n=10)
年龄(岁)	57.0±17.5	38.7±15.9	52.2±19.5	56.5±9.9	55.0±18.7	43.4±13.3
身高(cm)	163.3±6.6	173.5±3.8	167.7±10.9	163.0±4.3	66.0±7.2	166.8±4.6
体重(kg)	61.57±7.05	64.77±2.62	65.75±13.12	62.50±8.12	63.00±4.42	64.63±7.77
BMI(kg/m ²)	23.05±1.94	21.55±1.64	23.18±2.62	23.48±2.32	22.90±1.80	23.16±1.91
性别[n(%)]	6(100)	6(100)	5(83.3)	5(83.3)	6(100)	9(90.0)
汉族[n(%)]	6(100)	6(100)	6(100)	6(100)	6(100)	10(100)
ASA 分级[n(%)]	I 级	3(50.0)	3(50.0)	2(33.3)	1(16.7)	3(30.0)
	II 级	3(50.0)	3(50.0)	4(66.7)	5(83.3)	7(70.0)
手术持续时长(min)	74.3±15.2	74.0±10.8	68.8±18.0	72.5±11.9	78.7±22.8	78.2±22.9

1.2 方法

1.2.1 研究药物 药物均由南京清普生物科技股份有限公司提供,布美制剂(厂家:美药星(南京)制药有限公司,批号 CMO14A220604),盐酸布比卡因注射液(厂家:上海朝晖药业有限公司,批号 2203T04)。起始剂量选择参考《健康成年志愿者首次临床试验药物最大推荐起始剂量的估算指导原则》,取安全系数为 10,按照人体平均体重 60 kg 计算。最大剂量选择参考动物长期毒性试验最大耐受剂量的 1/5 ~ 1/2 推算。结合临床前研究数据,本研究最小剂量选择为布比卡因 80 mg,美洛昔康 2.4 mg。最大剂量选择布比卡因 400 mg,美洛昔康 12 mg。

1.2.2 干预方法 本研究中,独立评价研究者及受试者均保持盲态,负责药物浸润的研究人员不参与方案特异性术后结局评估。术者在腹股沟疝补片固定后进行给药:A 组在补片周围与内环口分别涂抹 1/2 体积的布美制剂,C 组则在补片周围与内环口分别浸润注射 1/2 体积的盐酸布比卡因注射液。最后进行筋膜层、表皮层的逐层缝合。麻醉期间采

用静脉麻醉或者静吸复合麻醉,不可联用其他麻醉方式。给药后,在预定时间点采集静脉血进行实验室检测 and 安全性评估。在给药后 120 h 内,如果受试者认为疼痛难以忍受需要补救镇痛,且经研究者判断认为试验用药品不能满足受试者的镇痛需求(静息状态 NRS>4 分),静脉注射吗啡 2 mg 进行补救镇痛(24 h 内使用量不超过 60 mg),相邻两次补救镇痛至少间隔 15 min。手术当日定义为第 1 天(D1),在第 6 天(D6)完成安全性评估后,受试者出院。出院后在第 7 天到第 27 天填写日志卡,在第 13、20、27 天接受每周电话随访。

1.3 观察指标 受试者均纳入全分析集(FAS)、安全性分析集(SS)、PK 分析集(PKS)、PD 分析集(PDS)。

1.3.1 安全性 包括实验室检查、生命体征、体格检查、12 导联心电图、局麻药全身毒性(LAST)^[7],以及在给药后第 3 天与第 6 天进行南安普顿切口评分^[8],以全面评估给药部位的局部反应。所有上述评价指标均纳入不良事件(AE)记录范围,从基线至

术后第 27 天随访期间,记录治疗后出现的任何 AE 及严重不良事件(SAE)。基线定义为接受试验用药品给药前最后一次非缺失的检测、评价或计算结果。AE 由主要研究者和临床医生根据监管活动医学词典(24.0 版)和美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(5.0 版)进行编码和确定。不良事件与试验用药品的关系分为:肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、肯定无关。

1.3.2 PK 在给药前 0 h(药前 2 h 内)、给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8、10、12、15、18、21、24、36、48、60、72、96 和 120 h 采集血样。

1.3.3 PD 以疼痛强度评分的药时曲线下面积(AUC_{0-72h})及吗啡补救镇痛总量作为主要指标,评估药物在静息与运动状态下对疼痛的缓解效果。评价时间点为麻醉苏醒即刻,以及给药后 1、2、6、8、10、12、15、18、21、24、30、36、48、60、72、96 和 120 h。采用数字评定量表(NRS,0 表示无疼痛,10 表示最严重疼痛)进行疼痛评分。静息状态定义为静卧 5 分钟,运动状态则为受试者在舒适放松体位下,缓慢深呼吸后屏气 3 秒,随后张嘴利用腹肌进行 2 至 3 声爆破性咳嗽。每次先进行静息状态评分,再进行运动状态评分。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 26.0 进行数据分析,使用 Phoenix WinNonlin 8.3 版本软件采用非房室模型计算 PK 参数。使用 SAS 9.4 版本绘制血药浓度-时间曲线图、进行其他数据处理及汇总分析。各剂量组中接受布比卡因注射液给药的受试者将汇总成一组(C 组)。符合正态分布计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示,两组计量资料差异采用独立样本 t 检验。对于偏态分布的计量资料则用 $M(P25, P75)$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验法。计数资料以例数或百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P <$

0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 安全性 共记录到 34 例受试者发生 94 例次 AE。其中 15 例(37.5%)共发生 19 例次中度 AE,其余 AE 均为轻度(表 2)。研究期间未出现导致受试者退出试验的 AE。进一步分析显示,A 组与 C 组 AE 类型及发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。此外,A 组间的 AE 发生情况亦未呈现出与剂量水平相关的趋势。

从用药前基线至给药后第 27 天随访出组期间,各组受试者的实验室检查、生命体征、体格检查以及心电图结果均未观察到显著变化。在给药后对每例受试者进行的 12 次 LAST 症状评估中,仅 6 例受试者在计划时间点有 8 个症状评估为有症状,严重性均为 1 级,“有症状”的 LAST 症状评估结果均报告为 AE,转归均为痊愈或好转。

在南安普顿切口部位反应分级评估中,所有受试者于第 3 天的评估结果均被归类为“0 级”、“IA 级”或“IC 级”(表 3)。至第 6 天,A2 组与 C 组各出现 1 例受试者被评定为“IIIA 级”切口反应,且均被记录为 AE。经进一步分析,其中 1 例的可能原因为切口部位的脂肪液化,另 1 例可能为补片的延迟性排异反应,二者均可能与试验药物无关。

表 2 不良事件发生情况汇总 [n (%)]

组别	轻度 AE	中度 AE	重度 AE
A1 组	3(50)	3(50)	0
A2 组	4(66.7)	1(16.7)	0
A3 组	2(33.3)	3(50)	0
A4 组	2(33.3)	2(33.3)	0
A5 组	4(66.7)	1(16.7)	0
C 组	4(40)	5(50)	0

表 3 各组切口部位反应评估汇总 [n (%)]

组别	时间	0 级	IA 级	IC 级	IIIA 级
A1 组	D3	1(16.7)	1(16.7)	4(66.7)	0
	D6	1(16.7)	3(50.0)	2(33.3)	0
A2 组	D3	3(50)	2(33.3)	1(16.7)	0
	D6	4(66.7)	1(16.7)	0	1(16.7)
A3 组	D3	6(100)	0	0	0
	D6	4(66.7)	2(33.3)	0	0
A4 组	D3	4(66.7)	2(33.3)	0	0
	D6	6(100)	0	0	0
A5 组	D3	5(83.3)	0	1(16.7)	0
	D6	4(66.7)	1(16.7)	1(16.7)	0
C 组	D3	8(80.0)	1(10.0)	1(10.0)	0
	D6	8(80.0)	1(10.0)	0	1(10.0)

2.2 PK A 组 T_{max} 均延长,从 A1 组至 A5 组 T_{max} 为 (9.79 ± 9.11) h 至 (19.87 ± 3.63) h 分别与 C 组 (0.94 ± 0.48) h 相比,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。A3 组 C_{max} (250.33 ± 68.78) ng/ml 与 C 组布比卡因的 C_{max} (258.40 ± 71.17) ng/ml 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。A1 组 $t_{1/2}$ 为 (9.87 ± 2.75) h; A2 组 $t_{1/2}$ 为 (9.13 ± 2.40) h, A3 组 $t_{1/2}$ 为 (13.62 ± 3.97) h, A4 组 $t_{1/2}$ 为 (10.35 ± 1.90) h, A5 组 $t_{1/2}$ 为 (10.70 ± 2.97) h, 均长于 C 组布比卡因的 $t_{1/2}$ 为 (5.87 ± 2.41) h ($P < 0.001$), 见图 1。

A 组布比卡因的 PK 参数 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 随剂量增加而增加。在 80 ~ 400 mg 剂量范围内布比卡因的 C_{max} 斜率 β 为 0.65, 有剂量线性趋势; AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的斜率 β 分别为 0.96 和 0.95, 均在 0.8 ~ 1.25 范围, 呈线性动力学特征。美洛昔康的 T_{max} 的组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), T_{max} 为 (14.76 ± 4.51) h 至 (18.50 ± 4.42) h。各剂量组美洛昔康的 PK 参数 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 随剂量增加而增加。在 2.4 ~ 12 mg 剂量范围内美洛昔康的剂量-暴露呈线性动力学特征, 见图 2。

2.3 PD 在术后静息状态下, A 组受试者在各时间点的 NRS 疼痛评分均保持在 3 分及以下, 且与 C 组相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。A 组与 C 组受试者术后运动状态下疼痛评分均整体略高于静息状态下的评分, 其中 A4 组和 A5 组 NRS- AUC_{0-24h} 显著低于 C 组 ($P = 0.0165$ 和 $P = 0.0435$), 呈现出一定的剂量相关性。

绝大多数的吗啡补救发生在 0 ~ 12 h, 不同时间点各组间吗啡总用量比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), A 组的 0 ~ 6 h、0 ~ 8 h、0 ~ 12 h、0 ~ 24 h、0 ~ 48 h、0 ~ 72 h、0 ~ 96 h、0 ~ 120 h 吗啡总用量均低于 C 组。A1 组在 24 ~ 48 h 之间接受过吗啡补救镇痛外, 各组 24 h 后均无受试者接受吗啡补救镇痛 (图 3)。

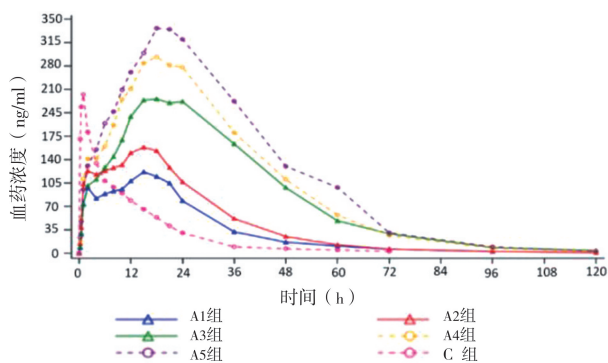


图 1 单次给药后各组布比卡因平均血药浓度-时间曲线线性叠加图 (PKS)

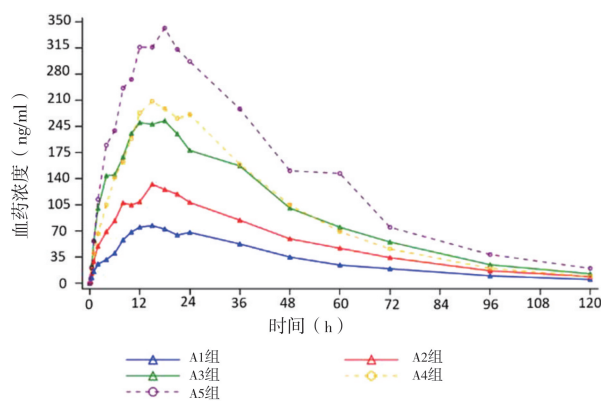


图 2 单次给药后各组美洛昔康平均血药浓度-时间曲线线性叠加图 (PKS)

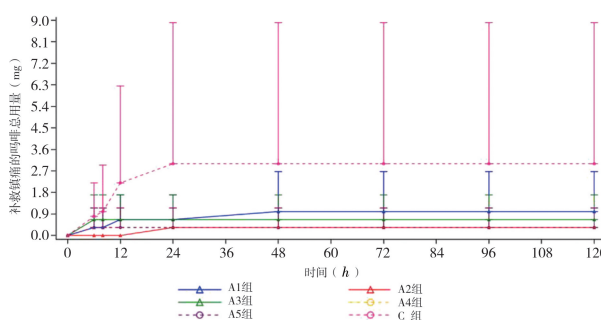


图 3 各组接受补救镇痛的吗啡总用量均值-时间曲线叠加图 (PDS)

3 讨论

布比卡因是酰胺类局部麻醉药, 通过与神经膜上受体结合, 阻滞钠离子通道, 影响神经细胞膜的去极化, 抑制动作电位发生和传导来发挥局部麻醉的作用。临床大型手术术后切口浸润常使用的局麻药物有利多卡因、罗哌卡因和布比卡因, 相比于利多卡因, 布比卡因与罗哌卡因的作用时间更长^[9,10]。在切口抑菌作用中, 布比卡因明显好于罗哌卡因与利多卡因^[11]。因此, 本研究选择布比卡因作为研究药物的活性成分。

然而若大剂量使用布比卡因, 峰浓度易超过安全阈值, 进而造成中枢神经系统毒性和心脏毒性, 降低布比卡因峰浓度则可能降低中枢神经系统毒性和心脏毒性发生性。通过本研究发现, A 组与 C 组相比, 相同剂量下的峰浓度明显降低。具体来说, A3 组的峰浓度 (C_{max}) 为 250.33 ng/ml, 这与 C 组的峰浓度 (C_{max}) 258.40 ng/ml 差异无统计学意义。这显示在使用布美制剂时, 即使大剂量使用布比卡因, 发生中枢神经系统毒性和心脏毒性的可能性也会降低。本研究发现布美制剂在减少布比卡因峰浓度的同时, 会延长布比卡因高血浆浓度的暴露时间, 但在 AE 的类型和发生率上与 C 组比较, 差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。这说明增加了布比卡

因暴露时间,并不会增加发生 AE 的风险。相较于脂质体布比卡因 (Exparel®) 血药浓度的双相模式^[12,13],布美制剂的单相模式血药浓度的稳定性更高,安全性与可预测性更好。

临床实践中,局部麻醉药因切口 pH 值下降而药效减退,有做法是将其与非甾体抗炎药配伍,但结果并不理想,甚至出现在使用中两者相互作用而产生沉淀的情况^[14]。在本研究中,布美制剂中布比卡因与美洛昔康两种药物代谢稳定、药物动力学可预测,两种药物相互作用小。具体表现为布美制剂中布比卡因的 C_{max} 具有线性趋势以及布比卡因与美洛昔康两种活性成分的 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 成线性动力学特征。此外,本研究显示 AE 的发生率没有剂量依赖性。

安全性研究结果显示 A 组与 C 组 LAST 评估发生率无明显差别,并且切口评估也无明显差异。布美制剂不仅本身具备良好的安全性,其出色的 PK 特征更是进一步提升了用药的安全性。这一特性减少了治疗期间频繁监测药物浓度的需求,同时也为后续研究探索更高剂量提供了安全可靠的依据。

PD 显示,静息状态下各组 NRS-AUC 在各时间段差异无统计学意义。考虑为 C 组为阳性对照,且腹股沟沟受试者静息时疼痛程度不强,无法突出药物镇痛效果,后续可更换术后疼痛模型进行 PD 研究。运动状态下,在术后的第 24 h 的 A4 组和 A5 组的 NRS-AUC 相比于 C 组,两组间的差值具有统计学意义。其他低剂量 A 组镇痛效果与 C 组相似,提示之后研究药物疗效时可能需要增加起始浓度。

本研究样本中男性受试者占多数,女性病例的数据缺乏代表性。虽在多种药物 PK 的研究中,性别并不会造成 PK 数据的显著差异^[15],但限制了本研究结论的普遍适用性。其次,尽管 I 期临床试验通常可进行小样本研究,但罕见 AE 的发现可能因此受限。

综上,布美制剂在单次递增剂量给药时表现出了良好的安全性,并且其 PK 具有明显的缓释特性。高剂量的布美制剂在术后切口浸润以控制疼痛中展现出了潜力,未来的研究将进一步探索其在更广泛临床应用中的效果和安全性。

【参考文献】

[1] Minkowitz H, Soto R, Fanikos J, et al. Opioid-free recovery after hernia repair with HTX-011 as the foundation of a non-opioid, multimodal analgesia regimen in a real-world setting: a randomized, open-label study[J]. Pain and Therapy, 2021, 10(2): 1295-1308.

[2] Hamilton T W, Athanassoglou V, Mellon S, et al. Liposomal bupivacaine infiltration at the surgical site for the management of postoperative pain[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017, 2020(2): CD011419.

[3] Sandhu HK, Miller CC, Tanaka A, et al. Effectiveness of standard local anesthetic bupivacaine and liposomal bupivacaine for postoperative pain control in patients undergoing truncal incisions[J]. JAMA Network Open, 2021, 4(3): e210753.

[4] Zadrazil M, Marhofer P, Opfermann P, et al. Liposomal bupivacaine for peripheral nerve blockade: a randomized, controlled, crossover, triple-blinded pharmacodynamic study in volunteers[J]. Anesthesiology, 2024, 141(1): 24-31.

[5] Viscusi E, Gimbel JS, Pollack RA, et al. HTX-011 reduced pain intensity and opioid consumption versus bupivacaine HCl in bunionectomy: phase III results from the randomized EPOCH 1 study[J]. Regional Anesthesia and Pain Medicine, 2019: rapm-2019-100531.

[6] Blair HA. Bupivacaine/meloxicam prolonged release: a review in postoperative pain[J]. Drugs, 2021, 81(10): 1203-1211.

[7] Lin HT, Hsieh PH, Liou JT, et al. The preventive efficacy of lipid emulsion on the occurrence of local anesthetic systemic toxicity in patients receiving local infiltration analgesia for total joint arthroplasty[J]. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 2024, 19(1): 697.

[8] Shang A, Wang M, Yang Y, et al. Transperineal pelvic drainage combined with lateral position to promote perineal wound healing after abdominoperineal resection[J]. Medicine, 2022, 101(14): e29104.

[9] 代海涛, 仵楠, 梁君, 等. 利多卡因与布比卡因应用于控制根管治疗术后疼痛的比较研究[J]. 新疆医学, 2016, 46(3): 332-333.

[10] 应春宁. 罗哌卡因与利多卡因对脊柱骨折合并脊髓损伤患者术后的镇痛作用对比[J]. 中国药物与临床, 2023, 23(9): 595-600.

[11] Kesici U, Demirci M, Kesici S. Antimicrobial effects of local anaesthetics[J]. International Wound Journal, 2019, 16(4): 1029-1033.

[12] Sessler DI, Bao X, Leiman D, et al. A phase I study of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of liposomal bupivacaine for sciatic nerve block in the popliteal fossa for bunionectomy[J]. The Journal of Clinical Pharmacology, 2025, 65(4): 441-451.

[13] Discepolo P, Bouhara M, Kwon M, et al. EXPAREL® (Long-Acting Liposomal Bupivacaine) use for popliteal nerve block in postoperative pain control after ankle fracture fixation[J]. Pain Research and Management, 2020, 2020: 1-5.

[14] Tringali G, Navarra P. Optimal solubility of diclofenac β -cyclodextrin in combination with local anaesthetics for mesotherapy applications[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2017, 2017(1): 8321325.

[15] Mahmood I. Effect of intrinsic and extrinsic factors on the pharmacokinetics of antibody-drug conjugates (ADCs)[J]. Antibodies, 2021, 10(4): 40.

(收稿日期: 2025-02-20; 修回日期: 2025-05-16)

(本文编辑: 侯晓林)