

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20211178

• 综述 •

布比卡因脂质体 exparel 应用研究进展

邓梦秋, 蒋鑫, 袁红斌*

海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院麻醉科, 上海 200003

[摘要] 布比卡因脂质体 exparel 是目前唯一上市的局部麻醉药缓释制剂, 被批准用于成人单次局部浸润麻醉及肌间沟臂丛神经阻滞。随着区域阻滞技术的发展, exparel 的超说明书应用逐渐增加。本文综述了近年来 exparel 在躯干神经阻滞、外周神经阻滞及椎管内麻醉中的应用, 评价其安全性和有效性, 并关注特殊人群应用的相关研究。

[关键词] exparel; 布比卡因脂质体; 神经阻滞; 区域麻醉; 手术后镇痛

[引用本文] 邓梦秋, 蒋鑫, 袁红斌. 布比卡因脂质体 exparel 应用研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(8): 965-970. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20211178.

Application of exparel (liposomal bupivacaine): research progress

DENG Mengqiu, JIANG Xin, YUAN Hongbin*

Department of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

[Abstract] Liposomal bupivacaine exparel is currently the only local anesthetic sustained-release preparation on the market. It has been approved for single-dose infiltration and interscalene brachial plexus block in adults. With the development of regional anesthesia, off-label use of exparel is gradually increasing. This article reviews the application of exparel in trunk nerve block, peripheral nerve block and intraspinal anesthesia in recent years, evaluates its safety and effectiveness, and pays attention to researches about the application of exparel in special population.

[Key words] exparel; liposomal bupivacaine; nerve block; regional anesthesia; postoperative analgesia

[Citation] DENG M, JIANG X, YUAN H. Application of exparel (liposomal bupivacaine): research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(8): 965-970. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20211178.

疼痛可对患者的精神和躯体造成双重创伤, 影响患者的预后和转归。完善的术后镇痛有利于患者康复, 然而单一的镇痛药物难以对所有类型的疼痛均产生良好的镇痛效果。研究显示, 以局部麻醉(以下简称局麻)药为主的多模式镇痛能够更好地改善患者预后, 可避免阿片类药物造成的过度镇静及呼吸抑制等不良反应^[1]。但目前临床可用的局麻药作用时长均在 24 h 以内, 置管给药延长镇痛时间的同时, 也增加了周围神经损伤的风险。因此, 局麻药缓释系统的研究成为开发新型长效局麻药的重点, 多囊脂质体作为延长局麻药作用时间的良好载体被广泛应用于动物实验及临床研究^[1-2]。

采用脂质体技术制备的布比卡因缓释剂 exparel (美国 Pacira 公司研制) 是目前美国 FDA 唯一批准的局麻药缓释制剂, 适用于成人单次局部浸润麻醉及肌间沟臂丛神经阻滞 (interscalene brachial plexus block, ISBPB)^[2]。随着制备流程的不断优化, 临床应用不断拓展, exparel 有望进入中国市场, 丰富术后多模式镇痛药物的选择。本文对 exparel 的相关研究进行归纳总结并作综述。

1 布比卡因脂质体 exparel 概述

布比卡因是脂溶性、与蛋白结合力高的酰胺类长效局麻药, 药物半衰期约 162 min, 适用于局

[收稿日期] 2021-11-20 **[接受日期]** 2022-03-29

[基金项目] 海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院创新型临床研究项目(2020YLCYJ-Y19), 海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院人才建设三年行动计划——“金字塔人才工程”军事医学人才项目(0903)。Supported by Innovative Clinical Research Project of The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) (2020YLCYJ-Y19) and Military Medical Talent Project of “Pyramid Talent Program” of Three-year Action Plan for Talent Construction of The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) (0903).

[作者简介] 邓梦秋, 硕士生. E-mail: momo19951011@foxmail.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81885825, E-mail: jfjczyy@163.com

部浸润麻醉、外周神经阻滞和椎管内麻醉,但其较强的中枢神经系统和心脏毒性使得过量药物进入循环后可致室性心律失常及复苏困难^[1]。多囊脂质体是由无数个小的脂质体囊泡堆叠而成,药物被分隔在较为独立的囊泡中,即使最外层的囊泡崩解,也不会引起药物的大量释放^[2]。多囊脂质体布比卡因悬浮液 exparel 是通过至少 72 h 的缓慢、连续释放布比卡因来延长作用时间。在给药后的最初 2~4 h,脂质体膜表面及溶解于介质内的游离布比卡因释放入血;随着膜表面药物耗尽,布比卡因通过脂质屏障缓慢扩散至外部介质,形成低浓度的缓慢释放;最后脂质体膜水解致使囊泡破裂,将剩余药物释放^[3]。Exparel 独特的三相释放延长了布比卡因的释放时间,起到良好的缓释镇痛作用^[3]。

2011年,美国FDA批准Pacira公司研发的1.33%布比卡因脂质体注射用悬浮液 exparel 用于手术部位切口的局部浸润麻醉。Exparel 单次局部浸润麻醉的作用时间长达 72 h,且毒副作用小,堪称理想的术后局部镇痛药^[1]。

全膝置换术(total knee arthroplasty, TKA)是晚期膝关节炎或类风湿关节炎患者的常见外科手术,充分的术后镇痛可以促进早期康复,减少术后并发症。Exparel 作为新型长效局麻药,已广泛用于TKA的术后镇痛。一项回顾性队列研究共纳入199例初次行TKA的患者,将2~5 mL与生理盐水1:1稀释后的 exparel 药液注入手术部位浅层及深层^[4]。结果显示 exparel 组(98例)阿片类药物消耗量明显低于对照组(101例;5.33 mg vs 6.67 mg, $P=0.01$),术后疼痛评分降低[中位数4.0分 vs 中位数5.5分, $P=0.001$]。由于术后镇痛泵需求量的减少($P<0.001$),每例患者的医疗费用也相应降低。

在与其他镇痛方式的比较中, exparel 的应用也表现出一定优势。Chen等^[5]回顾了2020年4月前发表的关于收肌管阻滞、连续收肌管阻滞、关节周围浸润(periarthicular infiltration, PAI)、收肌管阻滞+PAI以及 exparel 局部浸润用于TKA的所有相关随机对照试验。利用累积排序概率AUC图将5组不同镇痛方式的阿片类药物消耗量进行排序,研究发现, exparel 组的阿片类药物消耗量明显少于连续收肌管阻滞组(60.8% vs 81.4%),为5组中最少。

2018年4月6日,美国FDA批准 exparel 用于ISBPB以缓解肩部手术后的疼痛,成人推荐剂量为133 mg(10 mL)。单独使用 exparel 行ISBPB的镇痛效果可持续72 h,并使术后48 h内阿片类药物用量下降78%,有13%的患者术后甚至完全不需要使用阿片类药物^[6]。Orebaugh和Dewasurendra^[7]对常用的3种肩部手术长效镇痛方法进行了综述,评价连续ISBPB、局麻药加佐剂(肾上腺素、右美托咪定、地塞米松和丁丙诺啡)和 exparel 用于ISBPB的镇痛效果,认为 exparel 在术后48 h表现出显著的镇痛作用,并有助于减少术后阿片类药物的过度使用。

由于 exparel 释放布比卡因较为缓慢,与盐酸布比卡因合用可以弥补用药后即刻布比卡因浓度低的缺点。Vandepitte等^[8]将52例行肩部手术的患者随机分为两组,分别给予0.25%布比卡因5 mL+1.33% exparel 10 mL(2种药物分开注射)和0.25%布比卡因15 mL进行ISBPB。研究结果显示,在布比卡因的基础上加用 exparel 较单用布比卡因在术后第1周患者的疼痛数字评分(numerical rating scale, NRS)更低[(3.6±0.3)分 vs (5.3±0.4)分, $P=0.001$]。Baessler等^[9]以不同药液行ISBPB,比较术后4 d内的阿片类药物用量。结果显示,与对照组(0.5%布比卡因30 mL+地塞米松4 mg)相比, LB组(0.5%布比卡因15 mL+ exparel 10 mL+地塞米松4 mg)术后4 d内的阿片类药物消耗量显著降低(平均差为-8.5吗啡毫克当量, $P=0.015$)。由此可见,在盐酸布比卡因的基础上加用 exparel 可以有效控制疼痛。

目前美国FDA批准的 exparel 适应证仅为单次局部浸润麻醉和ISBPB, exparel 在其他临床麻醉应用中的安全性和有效性尚未确定。

2 布比卡因脂质体 exparel 未经美国FDA批准的临床应用

周围神经阻滞技术在麻醉管理中具有重要意义,可有效降低阿片类药物的使用,且作为多模式镇痛方案的重要组成部分,对于患者的术后康复具有显著促进作用^[10]。Exparel 作为新型长效局麻药,被用于各类神经阻滞的研究,其适应证有望得到拓展。

2.1 躯干部位手术

胸心外科手术良好的镇痛可以减少肺部并发症和患者住院时间,提高患者的

满意度。胸骨旁神经阻滞、肋间神经阻滞和胸神经 (pectoral nerves, PECS) 阻滞可用于胸心外科术后镇痛,减轻患者疼痛,改善预后。Louis 等^[11]对比了 0.25% 布比卡因 (32 例) 与 exparel (50 例) 行肋间神经阻滞对胸腔镜手术患者术后镇痛效果的影响,研究发现 exparel 组 24 h 内的阿片类药物消耗量较对照组少 (22 mg vs 60 mg, $P=0.001$), 住院期间阿片类药物总消耗量减少 42% (112 mg vs 192 mg, $P=0.01$)。Corsini 等^[12]对肺切除患者行肋间神经阻滞发现,与未使用 exparel 的患者相比,exparel 的应用可以减少肺部并发症的发生率 (9% vs 18%, $P<0.001$)。Yalamuri 等^[13]报道了 1 例行微创二尖瓣修复术患者,患者于术后第 1 天拔管后出现重度疼痛 (NRS=10 分),并导致呼吸困难。在予以 30 mL 0.2% 罗哌卡因行超声引导下 PECS I + PECS II 阻滞 NRS 降为 2 分。但第 3 天患者疼痛加剧,第 4 天自诉 NRS=10 分,并再次出现疼痛导致的呼吸困难。随后予 exparel 20 mL + 0.25% 布比卡因 10 mL 行 PECS I + PECS II 阻滞,阻滞即刻 NRS=0 分,并维持 NRS 3~4 分至 48 h 后,术后第 10 天患者出院。该报道首次成功地使用 PECS 阻滞,为接受二尖瓣修复术患者提供了有效的胸壁镇痛。

除胸部手术外,exparel 在腹部手术中也可以优化多模式镇痛效果,减少患者术后疼痛。Nedeljkovic 等^[14]将择期腰麻剖宫产的足月产妇随机分为两组,并于手术结束后 90 min 内行 exparel 266 mg + 盐酸布比卡因 50 mg 或盐酸布比卡因 50 mg 的腹横肌平面 (transversus abdominis plane, TAP) (每侧 30 mL)。比较两组产妇术后 72 h 的阿片类药物总消耗量及 NRS。结果显示,与单独使用盐酸布比卡因相比,exparel 与盐酸布比卡因的混合液可减少 72 h 内的阿片类药物总消耗量 (15.5 mg vs 32.0 mg, $P=0.012$), 两组产妇严重不良事件均很少发生。

2.2 四肢手术 Exparel 在 PAI 及 ISBPB 方面的应用为 TKA 及肩部手术患者提供了良好的镇痛效果。股神经阻滞和腓窝神经阻滞也是四肢手术常用的区域镇痛技术,exparel 的应用可以延长阻滞时间。

Hadžić 等^[15]对比了 3 种剂量的 exparel (67、133 或 266 mg) 及生理盐水用于股神经阻滞的镇痛效果。研究发现,在 TKA 中,与安慰剂相比,266 mg exparel 用于股神经阻滞可降低术后 72 h 内

的 NRS (AUC: 398 vs 518, $P<0.0001$), 减少阿片类药物消耗量 (76 mg vs 103 mg, $P<0.01$)。

以坐骨神经为靶点的腓窝神经阻滞常被用于有效控制术后疼痛和降低足踝手术患者对阿片类药物的需求。使用大剂量盐酸布比卡因进行神经阻滞会增加感染、血肿、血管损伤和严重系统性不良反应等并发症的发生。Exparel 作为新型长效局麻药,在腓窝神经阻滞方面的研究有限。Discepolo 等^[16]对 4 例接受踝关节骨折切开复位内固定或踝关节融合术的患者行超声引导下腓窝神经阻滞,观察 exparel (1.3 mL, 266 mg) 用于神经阻滞对患者术后镇痛的影响。研究结果显示,exparel 用于浸润麻醉可以有效延长术后疼痛控制时间,但与先前用于坐骨神经的研究结果^[17]相似,药物反应存在很大差异,仍需要更多更大样本量的研究来更好地描述这些现象,并确定是否可以在未来的临床试验中获得更一致的结果。

2.3 其他 椎管内麻醉可用于下肢手术及部分下腹部手术,但 exparel 说明书中不建议其在硬膜外应用。或许因为尚无 exparel 在蛛网膜下腔中应用的毒性和安全性研究,而在进行硬膜外穿刺时,误入蛛网膜下腔的意外仍无法完全避免^[18]。

Viscusi 等^[19]将布比卡因脂质体 (exparel 上市前) 89、155、266 mg 或盐酸布比卡因 50 mg 随机注入 30 例受试者硬膜外间隙,其中 89 mg 和 155 mg 布比卡因脂质体用生理盐水稀释至 20 mL,评估给药后 96 h 内运动阻滞的持续时间、痛觉麻痹时间、温度觉麻痹时间和血浆布比卡因浓度。研究发现,感觉阻滞持续时间随剂量的增加而延长,硬膜外注射布比卡因脂质体 266 mg 的痛觉麻痹持续时间为 36 h,约为盐酸布比卡因的 3 倍。温度觉麻痹持续时间为 68 h,约为盐酸布比卡因的 6 倍。布比卡因脂质体组无一例受试者的运动阻滞超过 4 h,而盐酸布比卡因组的运动阻滞持续时间最长可至 12 h。3 组不同剂量布比卡因脂质体药物半衰期相似,约为盐酸布比卡因的 3 倍。266 mg 布比卡因脂质体注入硬膜外间隙所得最大血药浓度低于 2.5 $\mu\text{g/mL}$,在安全范围内。Eisenach 和 Yaksh^[18]回顾了椎管内注入 exparel 的研究,文献指出,虽然美国 FDA 曾批准 exparel 用于硬膜外麻醉,但目前已过时效。有待更充分的临床前毒理学研究进一步拓展 exparel 的适应证。硬膜外给药存在误入蛛网膜

下腔的可能,而 exparel 在蛛网膜下腔应用的安全性仍不确定,椎管内麻醉相关的临床试验需谨慎。

3 布比卡因脂质体 exparel 的安全性及经济效益

Ilfeld 等^[20]收集并分析了所有已发表的有关 exparel 用于术后疼痛的随机对照试验($n=76$),结果显示与盐酸布比卡因相比,exparel 似乎具有更好的心脏安全性。回顾性调查和报道强调了 exparel 的优越性,但绝大多数随机对照试验未得到相同的结论。研究者分析称,可能是由于布比卡因从脂质体的缓慢释放导致靶神经处于低药物浓度而使得作用不明显,并赞同将 exparel 与盐酸布比卡因混合以确保在急性期和术后迅速缓解疼痛。由于当前的阳性研究数据质量参差不齐,exparel 用于治疗术后疼痛的效果是否优越尚无定论,需要更多来自多中心、随机对照试验的高质量低偏倚风险的数据证明 exparel 的优点及益处^[20]。

Exparel 的说明书指出,在使用 exparel 后的 96 h 内要避免额外使用局麻剂。Aggarwal 等^[21]对 exparel 相关的全身毒性进行了评估,研究结果显示 exparel 内含 3% 的游离布比卡因,与合用的其他局麻药物共同作用,使局麻药的血药浓度一过性升高,增加了包括局麻药全身毒性在内的不良事件发生风险。而 Buys 等^[22]用 110 mL 由 exparel 266 mg、0.25% 盐酸布比卡因 125 mg、1 : 30 万肾上腺素和生理盐水组成的混合液进行 PAI,48 h 内布比卡因血药浓度持续低于毒性阈值(2.5 $\mu\text{g/mL}$),患者未见明显全身局麻药毒性反应。但仍需进一步研究描述 48 h 后血清布比卡因浓度的变化过程。

在产科手术中,exparel 禁用于宫颈旁阻滞,因其会导致严重的胎儿心动过缓和死亡^[23]。目前尚未见 exparel 引起马尾综合征的报道,但已有报道称 exparel 有潜在的引起大便失禁和骨筋膜室综合征的风险。Shapera 和 Rai^[24]报道了 1 例肛瘘挂线后局部浸润 20 mL exparel 随后出现暂时性(<4 d)大便失禁的病例。该报道称,exparel 可有效控制术后疼痛,但在肛周区域使用可能会导致可逆的大便失禁。Soberón 等^[25]报道了 1 例采用 exparel 行 ISBPB 后第 2 天确诊骨筋膜室综合征的病例。该报道称,并不能确定 exparel 是否为导致骨筋膜室综合征的直接原因,但最好避免在具有潜在风险的患者中使用,并且神经周围使用 exparel 有可能模糊

急性骨筋膜室综合征的诊断,临床工作中需要密切关注患者生命体征,保持高度谨慎。

美国麻醉医师学会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级 ≥ 3 级、高龄、心力衰竭病史以及肺部病史均为 exparel 应用后出现并发症(如呼吸急促、胸痛及霍纳综合征等)的危险因素^[26]。外科医师和麻醉医师在决定患者是否适用 exparel 前需要认真考虑上述危险因素。

在一些研究中,exparel 也表现出一定的经济效益。Little 等^[27]分析了 958 例整形外科手术患者 7、14 和 30 d 的再入院率以及总费用,结果显示与未使用 exparel 的患者相比,使用 exparel 的患者(239 例)住院时间缩短(5.8 d vs 9.2 d, $P=0.004$),总费用降低(\$ 28 021 vs \$ 39 531, $P=0.047$),30 d 再入院率较低(0 vs 4%, $P=0.043$)。

4 布比卡因脂质体 exparel 在特殊人群中的应用

由于孕妇、儿童、老年人群的特殊性,药物的使用及剂量需要格外注意。Mustafa 等^[28]通过监测母体血浆及母乳布比卡因浓度,评估 exparel 用于剖宫产术后患者 TAP 的安全性。结果显示,母乳中布比卡因的浓度在用药后 6 h 时达到峰值(平均 58 ng/mL),随后在 96 h 内持续稳定下降,直至几乎无法检测到的低水平状态(平均 5.2 ng/mL)。母体血浆浓度有 2 个峰值,为用药后第 6 小时(平均 155.9 ng/mL)和第 48 小时(平均 225.8 ng/mL),随后稳步下降。相对婴儿剂量是评价药物哺乳期安全性的有效指标。当相对婴儿剂量 $<10\%$ 时,说明药物在哺乳期可安全使用^[28]。该研究结果显示,所有时间点的相对婴儿剂量均 $<1\%$ 。然而,需要进一步的临床研究来充分确定该药物在哺乳期的安全性。

Exparel 在儿科中超说明书应用较常见,Cohen 等^[29]对 2013—2017 年在美国克利夫兰诊所接受开腹或腹腔镜手术的儿外科住院患儿进行了回顾性队列研究,统计接受 exparel 与盐酸布比卡因用于手术切口浸润患儿(中位年龄为 13 岁)的全身毒性反应发生率。研究发现,至少 75% 的患儿局部浸润 exparel 剂量 ≥ 133 mg,超过 50% 的患儿接受成人推荐的最大剂量 266 mg,均未见局麻药全身毒性反应。但这仍需更大的队列中进行前瞻性评估,提供更多的安全相关数据。

由于老年人并存疾病较多且肌肉含量少,局麻药毒性风险会有所增加。Waldinger等^[30]对1 940例65岁以上患者局麻药毒性反应的报告进行了筛选与统计,分析不同局麻药产生的毒性对老年患者的影响。结果显示,应用exparel的患者发生局麻药毒性反应的概率为6.7%,其中8.5%是致命的。因此,exparel在老年患者中的应用需谨慎。

肥胖患者对于阿片类药物的成瘾性较非肥胖患者更高,其慢性疼痛和抑郁症的发病率高于普通人群。美国FDA建议:不考虑患者体重,TKA及全髋关节置换术患者均使用相同剂量的exparel(20 mL)^[31]。Campbell等^[31]根据体重将关节外科手术患者分为肥胖组(BMI \geq 30 kg/m²)与非肥胖组(BMI $<$ 30 kg/m²),评估exparel在两组中的作用是否存在差异。结果发现,在术后24~48 h,与非肥胖患者相比,肥胖患者阿片类药物的需求量更大(10.5 mg vs 7.6 mg, $P<0.001$)。增加exparel的剂量是否可以改善肥胖患者的疼痛程度仍需进一步研究。

5 小结

Exparel在区域麻醉中的应用前景广阔,但最佳给药剂量、用药时机以及安全性仍有待深入研究。Exparel的应用可以减少整形外科手术患者的总体费用,但能否减少其他类型手术的花费还待进一步研究。由于独特的药物结构,exparel可持续低速稳定释放布比卡因,但临床使用中仍需警惕局部及全身毒性反应可能,目前不推荐与其他局麻药合用。Exparel在孕妇、小儿、肥胖、老年人等特殊人群中应用的安全性和有效性仍需进一步探讨。目前exparel相关研究的数据质量参差不齐,需要更多高质量低偏倚风险的数据证明exparel的优点及益处。相信随着对exparel研究逐渐深入,其适应证将进一步拓展,在围术期得到更好地应用。

[参考文献]

- [1] 姚国泉,张铁铮.布比卡因脂质体研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2014,35(2):173-177. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2014.02.19.
- [2] BALOCCO A L, VAN ZUNDERT P G E, GAN S S, et al. Extended release bupivacaine formulations for postoperative analgesia[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2018, 31(5): 636-642. DOI: 10.1097/aco.0000000000000648.
- [3] MANNA S, WU Y, WANG Y, et al. Probing the mechanism of bupivacaine drug release from multivesicular liposomes[J]. J Control Release, 2019, 294: 279-287. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.12.029.
- [4] SAKAMOTO B, KEISER S, MELDRUM R, et al. Efficacy of liposomal bupivacaine infiltration on the management of total knee arthroplasty[J]. JAMA Surg, 2017, 152(1): 90-95. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.3474.
- [5] CHEN J, ZHOU C, MA C, et al. Which is the best analgesia treatment for total knee arthroplasty: adductor canal block, periarticular infiltration, or liposomal bupivacaine? A network meta-analysis[J]. J Clin Anesth, 2021, 68: 110098. DOI: 10.1016/j.jclinane.2020.110098.
- [6] PATEL M A, GADSDEN J C, NEDELJKOVIC S S, et al. Brachial plexus block with liposomal bupivacaine for shoulder surgery improves analgesia and reduces opioid consumption: results from a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial[J]. Pain Med, 2020, 21(2): 387-400. DOI: 10.1093/pm/pnz103.
- [7] OREBAUGH S L, DEWASURENDRA A. Has the future arrived? Liposomal bupivacaine versus perineural catheters and additives for interscalene brachial plexus block[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2020, 33(5): 704-709. DOI: 10.1097/aco.0000000000000913.
- [8] VANDEPITTE C, KURODA M, WITVROUW R, et al. Addition of liposome bupivacaine to bupivacaine HCl versus bupivacaine HCl alone for interscalene brachial plexus block in patients having major shoulder surgery[J]. Reg Anesth Pain Med, 2017, 42(3): 334-341. DOI: 10.1097/aap.0000000000000560.
- [9] BAESSLER A M, MOOR M, CONRAD D J, et al. Single-shot liposomal bupivacaine reduces postoperative narcotic use following outpatient rotator cuff repair[J]. J Bone Jt Surg, 2020, 102(22): 1985-1992. DOI: 10.2106/jbjs.20.00225.
- [10] CHEN Z, LIU Z, FENG C, et al. Dexmedetomidine as an adjuvant in peripheral nerve block[J]. Drug Des Devel Ther, 2023, 17: 1463-1484. DOI: 10.2147/DDDT.S405294.
- [11] LOUIS S G, KING C, BARAL P, et al. Liposomal bupivacaine enhances the pain-control benefits of uniportal thoracoscopic lobectomy[J]. Ann Thorac Surg, 2019, 108(5): 1514-1518. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.04.095.
- [12] CORSINI E M, MITCHELL K G, ZHOU N, et al. Liposomal bupivacaine intercostal block is important for reduction of pulmonary complications[J]. Ann Thorac Surg, 2021, 112(2): 423-429. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.09.017.
- [13] YALAMURI S, KLINGER R Y, BULLOCK W M, et al. Pectoral fascial (PECS) I and II blocks as rescue analgesia in a patient undergoing minimally invasive

- cardiac surgery[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2017, 42(6): 764-766. DOI: 10.1097/aap.0000000000000661.
- [14] NEDELJKOVIC S S, KETT A, VALLEJO M C, et al. Transversus abdominis plane block with liposomal bupivacaine for pain after cesarean delivery in a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial[J]. *Anesth Analg*, 2020, 131(6): 1830-1839. DOI: 10.1213/ane.0000000000005075.
- [15] HADŽIĆ A, MINKOWITZ H, MELSON T I, et al. Liposome bupivacaine femoral nerve block for postsurgical analgesia after total knee arthroplasty[J]. *Anesthesiology*, 2016, 124: 1372-1383. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001117.
- [16] DISCEPOLA 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 Res Manag*, 2020, 2020: 1-5. DOI: 10.1155/2020/5982567.
- [17] IIFELD B M, VISCUSI E R, HADZIC A, et al. Safety and side effect profile of liposome bupivacaine (Exparel®) in peripheral nerve blocks[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2015, 40(5): 572-582. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000283.
- [18] EISENACH J C, YAKSH T L. Spinal Exparel®—an extended duration of preclinical study needed[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 122(3): 298-300. DOI: 10.1016/j.bja.2018.11.021.
- [19] VISCUSI E R, CANDIOTTI K A, ONEL E, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of liposome bupivacaine administered via a single epidural injection to healthy volunteers[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2012, 37(6): 616-622. DOI: 10.1097/aap.0b013e318269d29e.
- [20] ILFELD B M, EISENACH J C, GABRIEL R A. Clinical effectiveness of liposomal bupivacaine administered by infiltration or peripheral nerve block to treat postoperative pain[J]. *Anesthesiology*, 2021, 134(2): 283-344. DOI: 10.1097/aln.0000000000003630.
- [21] AGGARWAL N. Local anesthetics systemic toxicity association with exparel (bupivacaine liposome)—a pharmacovigilance evaluation[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17(6): 581-587. DOI: 10.1080/14740338.2017.1335304.
- [22] BUYS M J, MURPHY M F, WARRICK C M, et al. Serum bupivacaine concentration after periarticular injection with a mixture of liposomal bupivacaine and bupivacaine HCl during total knee arthroplasty[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2017, 42: 582-587. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000636.
- [23] Pacira Pharmaceuticals Inc. Exparel® (bupivacaine liposome injectable suspension) prescribing information[EB]. (2021-09-26)[2021-10-28] <https://www.exparel.com/hcp/prescribing-information.pdf>.
- [24] SHAPER A E, RAI V K. A content incontinent: report of liposomal bupivacaine induced fecal incontinence[J]. *Case Rep Surg*, 2016, 2016: 1-3. DOI: 10.1155/2016/7164983.
- [25] SOBERÓN J R, SISCO-WISE L E, DUNBAR R M. Compartment syndrome in a patient treated with perineural liposomal bupivacaine (exparel)[J]. *J Clin Anesth*, 2016, 31: 1-4. DOI: 10.1016/j.jclinane.2015.11.001.
- [26] MALIGE A, YEAZELL S, NG-PELLEGRINO A, et al. Risk factors for complications and return to the emergency department after interscalene block using liposomal bupivacaine for shoulder surgery[J]. *J Shoulder Elb Surg*, 2020, 29(11): 2332-2338. DOI: 10.1016/j.jse.2020.03.012.
- [27] LITTLE A, BROWER K, KELLER D, et al. A cost-minimization analysis evaluating the use of liposomal bupivacaine in reconstructive plastic surgery procedures[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2019, 143(4): 1269-1274. DOI: 10.1097/prs.0000000000005435.
- [28] MUSTAFA H J, WONG H L, AL-KOFAHI M, et al. Bupivacaine pharmacokinetics and breast milk excretion of liposomal bupivacaine administered after cesarean birth[J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 136(1): 70-76. DOI: 10.1097/aog.0000000000003886.
- [29] COHEN B, GLOSSER L, SAAB R, et al. Incidence of adverse events attributable to bupivacaine liposome injectable suspension or plain bupivacaine for postoperative pain in pediatric surgical patients: a retrospective matched cohort analysis[J]. *Pediatr Anesth*, 2019, 29(2): 169-174. DOI: 10.1111/pan.13561.
- [30] WALDINGER R, WEINBERG G, GITMAN M. Local anesthetic toxicity in the geriatric population[J]. *Drugs Aging*, 2020, 37(1): 1-9. DOI: 10.1007/s40266-019-00718-0.
- [31] CAMPBELL A L, YU S, KARIA R, et al. The effects of body mass index on pain control with liposomal bupivacaine in hip and knee arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2018, 33(4): 1033-1039. DOI: 10.1016/j.arth.2017.10.048.