

布比卡因脂质体在前锯肌平面阻滞中应用的研究进展

潘梓默¹, 高 慧², 芦若英¹, 郑 军^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院麻醉与围术期中心, 陕西 延安

收稿日期: 2026年8月23日; 录用日期: 2026年9月16日; 发布日期: 2026年9月24日

摘 要

胸腔镜手术(VATS)术后中重度疼痛的高发生率及其对康复质量的负面影响,使区域阻滞技术成为多模式镇痛的核心环节。前锯肌平面阻滞(SAPB)因操作便捷、安全性高,在胸外科术后镇痛中应用广泛,但传统局麻药单次注射的有限时效(6~8 h)难以覆盖术后48~72 h的疼痛高峰期。布比卡因脂质体(LB)基于DepoFoam™多囊泡递送系统,可实现72 h以上的缓释镇痛,理论上为单次SAPB提供长效解决方案。近年来, LB在SAPB中的应用研究逐步深入,涉及药代动力学优化、与传统及连续阻滞技术的疗效比较、联合用药策略以及剂量-反应关系探索等领域。本文系统回顾LB的制剂学特性与药代动力学基础、SAPB的解剖学与操作规范,重点综述LB在SAPB中的临床研究证据、量效关系探索进展及安全性评价,并就当前研究的方法学局限与未来精准镇痛研究方向进行展望,以期LB在胸外科围术期的规范化应用提供参考。

关键词

布比卡因脂质体, 前锯肌平面阻滞, 胸腔镜手术, 术后镇痛, 剂量-反应关系

Research Progress on the Application of Liposomal Bupivacaine in Serratus Anterior Plane Block

Zimo Pan¹, Hui Gao², Ruoying Lu¹, Jun Zheng^{2*}

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Anesthesia and Perioperative Center, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: August 23, 2026; accepted: September 16, 2026; published: September 24, 2026

*通讯作者。

文章引用: 潘梓默, 高慧, 芦若英, 郑军. 布比卡因脂质体在前锯肌平面阻滞中应用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 2338-2348. DOI: 10.12677/acm.2026.1693277

Abstract

The high incidence of moderate-to-severe postoperative pain following video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) and its negative impact on recovery quality have established regional blockade as a core component of multimodal analgesia. The serratus anterior plane block (SAPB), owing to its ease of performance and favorable safety profile, has been widely adopted for postoperative analgesia in thoracic surgery. However, the limited duration of action (6~8 hours) of a single injection of conventional local anesthetics is insufficient to cover the peak pain period of 48~72 hours postoperatively. Liposomal bupivacaine (LB), based on the DepoFoam™ multivesicular drug delivery system, provides sustained-release analgesia lasting beyond 72 hours, theoretically offering a long-acting solution for a single-injection SAPB. In recent years, research on the application of LB in SAPB has progressively advanced, encompassing pharmacokinetic optimization, comparative efficacy studies with traditional and continuous block techniques, combination drug strategies, and dose-response investigations. This article systematically reviews the formulation characteristics and pharmacokinetic basis of LB, as well as the anatomy and procedural standards of SAPB, with a focus on the clinical research evidence, dose-response exploration progress, and safety evaluation of LB in SAPB. Furthermore, methodological limitations of current studies and future directions for precision analgesia are discussed, aiming to provide a reference for the standardized perioperative application of LB in thoracic surgery.

Keywords

Liposomal Bupivacaine, Serratus Anterior Plane Block, Thoracoscopic Surgery, Postoperative Analgesia, Dose-Response Relationship

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

胸腔镜手术(Video-Assisted Thoracoscopic Surgery, VATS)自 20 世纪 90 年代引入临床以来,已成为肺大疱切除、肺楔形切除及肺叶切除术的主流术式。与传统开胸手术相比, VATS 显著减轻了胸壁肌肉及肋骨的机械损伤,降低了全身炎症反应综合征的发生率。然而,循证医学证据表明,仍有约 30%~50%的 VATS 患者在术后 24 h 内主诉中重度疼痛[1]。这种疼痛源于多种伤害性刺激的叠加:皮肤及肌肉切口损伤、肋间神经牵拉或卡压、壁层胸膜及膈肌的炎性刺激,以及术后胸腔引流管对肋间神经的持续激惹[2]。术后疼痛若未得到有效遏制,不仅限制患者有效咳嗽排痰,增加肺不张及肺部感染风险,还通过外周及中枢敏化机制,使约 20%~30%的急性术后疼痛转化为慢性术后疼痛(Chronic Post-Surgical Pain, CPSP),严重影响患者远期生活质量与功能状态[3]。

加速康复外科(Enhanced Recovery After Surgery, ERAS)理念的普及,将优化术后镇痛、减少阿片类药物使用、促进早期下床活动置于胸外科围术期管理的核心地位[4]。多模式镇痛通过联合作用机制不同的镇痛药物与技术,实现协同镇痛并降低单一疗法的不良反应,其中区域阻滞技术被视为“阿片节俭”策略的基石。前锯肌平面阻滞(Serratus Anterior Plane Block, SAPB)由 Blanco 等[5]于 2013 年报道,是一种筋膜平面阻滞技术,通过在浅层或深层前锯肌筋膜平面注射局麻药,阻断胸外侧神经及肋间神经外侧皮

支(T2~T9), 为 VATS 提供精准的胸壁镇痛。相较于胸椎旁阻滞(Thoracic Paravertebral Block, TPVB)和硬膜外阻滞, SAPB 操作在超声引导下可视化程度高, 远离重要血管及胸膜, 对凝血功能要求较低, 无气胸、血肿或脊髓损伤等严重并发症风险[6] [7]。

尽管如此, 传统局麻药(盐酸布比卡因、罗哌卡因)单次注射的有效阻滞时间仅为 6~8 h [8], 远不足以覆盖 VATS 术后持续 48~72 h 的急性疼痛期。传统的补救措施——连续神经阻滞虽可延长镇痛时间, 但面临导管移位、感染、操作繁琐及成本增加等局限[9]。布比卡因脂质体(Liposomal Bupivacaine, LB)作为一种长效缓释制剂, 采用 DepoFoam™ 多囊泡脂质体技术, 可将镇痛作用延长至 72 h 以上[10], 使“单次注射、全程覆盖”成为可能。然而, LB 在 SAPB 中的最佳剂量方案尚未统一, 不同研究间剂量差异悬殊(66.5 mg 至 266 mg 不等) [11] [12], 亟需系统的量效关系研究以指导临床精准用药。

基于上述背景, 本文就 LB 的制剂学与药代动力学特征、在 SAPB 中的临床研究进展、剂量探索方法学及安全性进行系统综述, 并对该领域尚存的科学问题及未来研究方向进行探讨。

2. 布比卡因脂质体的制剂学与药代动力学特征

2.1. 制剂技术

LB (商品名 EXPAREL®)由 Pacira Pharmaceuticals 公司研发, 于 2011 年获美国 FDA 批准用于术后局部浸润镇痛。其核心技术 DepoFoam™ 是一种微米级多囊泡脂质体递送系统, 每个脂质体颗粒(直径约 10~30 μm)由数百个非同心、蜂窝状的脂质双层囊泡聚集而成, 布比卡因被封装于这些囊泡内部相互连通的水性腔室中[13]。这种独特的微观结构赋予 LB 两个关键特性: 其一, 高载药量——脂质体内水相体积占比大, 可包裹足量药物; 其二, 程序性释放——囊泡膜以不同速率逐层降解, 实现药物梯级释放。

与普通脂质体(单层大囊泡或多层同心囊泡)不同, DepoFoam™ 的非同心结构使得囊泡破裂并非同步发生, 而是呈时间依赖性渐进式崩解, 这是 LB 实现长达 96 h 持续释放的结构基础[14]。

2.2. 药代动力学特征

LB 在体内的释放行为表现为典型的双相动力学模式[15]。第一相为快速释放期: 给药后 30 min 至 2 h 内, 脂质体外表面及游离于混悬液中的少量布比卡因迅速解离入血, 形成第一个血浆浓度峰值($C_{\text{max}1}$), 此相提供阻滞的快速起效。第二相为缓释期: 随着脂质体双层膜在水解酶及体液环境作用下逐层崩解, 包裹于深部囊泡中的药物持续向外扩散, 于给药后 24~48 h 达到第二个血浆浓度峰值($C_{\text{max}2}$), 此相负责长效镇痛维持。

在同等总剂量下, LB 的峰值血浆浓度(C_{max})显著低于盐酸布比卡因注射液。例如, 给予 266 mg LB 后, 平均 C_{max} 约为 300~400 ng/mL, 远低于传统布比卡因可能引起中枢神经系统毒性的阈值(2000 ng/mL)。LB 的终末半衰期为 12~19 h, 明显长于盐酸布比卡因的 9~11 h。药代动力学暴露参数($\text{AUC } 0\sim\infty$)随剂量增加呈线性升高, 提示 LB 在 66.5~266 mg 剂量范围内呈线性消除动力学特征, 无剂量依赖性蓄积倾向。

2.3. 与术后疼痛时程的匹配性

VATS 术后疼痛强度呈时间依赖性变化规律: 术后 0~6 h 为麻醉苏醒后急性痛觉超敏期; 12~48 h 为炎症反应高峰期, 胸腔引流管刺激及组织水肿达峰值, 疼痛强度最高[16]。LB 的释放曲线恰好覆盖上述三个时相: 速释相负责麻醉苏醒期的平缓过渡, 缓释相则精准匹配炎症高峰期与恢复早期的镇痛需求。这种药代动力学与病理生理时程的高度契合, 为 LB 单次阻滞的潜在优势提供了临床药理学假说【假说性推断: 该契合性基于药代动力学理论推导, 其临床转化效益尚需以患者为中心的终点研究直接验证】。

3. 前锯肌平面阻滞的解剖学基础与操作规范

3.1. 胸壁神经解剖与阻滞平面

SAPB 的镇痛机制涉及三条神经通路[17]: ① 胸外侧神经(C5~C7)——支配胸大肌、胸小肌及前锯肌上部, 与 VATS 前外侧切口区域相关; ② 肋间神经外侧皮支(T2~T9)——沿肋间走行, 在腋中线附近穿过肋间肌及前锯肌后分布至胸壁外侧及前侧皮肤, 是 SAPB 最主要的阻滞靶点; ③ 肋间神经前皮支——负责胸骨旁区域的皮肤感觉。

局麻药在前锯肌筋膜平面扩散后, 可沿肋间神经外侧皮支的走行路径向头尾两端纵向扩散, 覆盖 T2~T9 皮节区域。研究显示, 注射容量为 20~30 mL 时, 染料扩散范围在尸体标本中可达 T2~T6 水平[18], 临床研究中亦证实了该范围内的感觉阻滞效果。

3.2. 浅层与深层阻滞的技术争议

SAPB 根据注射层次的不同, 分为浅层阻滞(前锯肌浅面、背阔肌深面)和深层阻滞(前锯肌深面、肋间肌浅面)[19]。解剖学研究表明, 肋间神经外侧皮支在穿过肋间肌后行走于前锯肌深面的筋膜层, 故深层阻滞更能直接浸润神经主干, 起效更快、阻滞更完全。但深层阻滞穿刺针需穿过前锯肌, 对操作精度要求较高, 且更接近胸膜, 理论上存在气胸风险(尽管临床报道极罕见)。

浅层阻滞安全性更高, 操作更为简易, 但因局麻药弥散路径较长, 需较大容量方能保证覆盖范围[20]。目前临床研究多采用深层阻滞方案, 本课题组在前期工作中亦证实第 5 肋腋中线水平的深层 SAPB 联合 20 mL 容量可达到较稳定的 T2~T6 感觉阻滞范围。

3.3. 超声引导操作流程

标准化操作是确保 SAPB 效果一致性的关键。操作在严格无菌条件下进行: 患者取侧卧位或平卧位, 高频线阵超声探头(6~13 MHz)置于腋中线第 4~5 肋间隙, 由浅至深依次识别皮肤→皮下组织→背阔肌→前锯肌→肋骨及肋间肌。采用平面内技术, 从探头前外侧进针, 穿刺针尖抵达前锯肌深面与肋间肌浅面之间的高回声筋膜线, 注入生理盐水确认水分离征象后, 缓慢注射 20 mL LB 稀释液。注药后可见局麻药在筋膜平面呈梭形或新月形低回声扩散, 视为阻滞成功的影像学标志[20]。注药后 30 min 采用酒精棉签冷感法测定 T2~T6 区域的感觉减退, 确认阻滞范围。

4. 布比卡因脂质体在 SAPB 中的临床应用进展

4.1. 布比卡因脂质体与常规局麻药的头对头比较

随机对照试验(RCT)是评价 LB 临床优势的最高级别证据。Zhang 等[21]发表了一项前瞻性 RCT, 将 64 例择期行 VATS 肺叶切除术的患者随机分为 LB-SAPB 组(133 mg/20mL)与罗哌卡因-SAPB 组(0.375%, 20 mL)。结果显示, LB 组在术后 12 h、24 h、36 h、48 h 及 72 h 的静息及运动(咳嗽)状态下数字评分法(NRS)评分均显著低于罗哌卡因组(P 均 < 0.05)。围术期舒芬太尼总消耗量(以等效吗啡计算)LB 组较罗哌卡因组减少约 42%。在功能恢复指标方面, LB 组的首次排气时间、下床活动时间及尿管拔除时间均提前, ICU 停留时长缩短, 术后 72 h 内的 QoR-15 恢复质量评分各时点均显著高于对照组。这些结果为 LB 在 VATS 术后镇痛中的 Corsini 等提供了初步证据。需要指出的是, 该研究为单中心、小样本(64 例)设计, 且因 LB (乳白色混悬液)与罗哌卡因(透明溶液)外观差异未能实施双盲, 可能引入评估偏倚; 此外, 研究未报道长期随访结局(如 CPSP 发生率), 其结论的外推性需谨慎对待。

另一项由 Zhang M 等[22]开展的 RCT 比较了单次 LB-SAPB (133 mg)与连续 SAPB (cSAPB, 布比卡因 0.2%持续输注 2 mL/h)。发现 LB 组术后 24 h 和 48 h 的 QoR-15 评分均显著高于连续阻滞组, 而两组

在静息及深呼吸状态下的 VAS 评分及阿片消耗量无统计学差异。值得注意的是, LB 组的局部并发症(穿刺点肿胀、疼痛、渗液)发生率显著低于 cSAPB 组($P = 0.031$), 这提示 LB 在避免置管相关机械刺激与感染风险方面具有额外优势。该研究提示 LB 可作为连续阻滞的一种简捷、安全替代策略; 但需注意其为单中心设计且未实现双盲, 两组在核心镇痛终点(疼痛评分及阿片消耗量)上的无差异结果亦提示, 相较于连续阻滞, LB 的增量镇痛效益可能有限, 其优势更多体现在操作便捷性与并发症减少方面。

在女性单孔 VATS 肺手术中, LB 用于肋间神经阻滞亦显示出优于盐酸布比卡因的 48 h 持续镇痛效果[23]。长期随访层面, Bauerle W B 等[24]的回顾性队列研究表明早期非小细胞肺癌患者接受 LB 肋间神经阻滞, 术后肺炎及急性呼吸窘迫综合征的发生风险较对照组降低, 可能与镇痛充分后早期主动咳嗽排痰、减少误吸相关。该研究为回顾性设计, 存在选择偏倚及混杂因素控制不足的局限, 且未明确校正手术方式、分期等关键变量, 其因果推断强度弱于前瞻性 RCT。

然而, 并非所有研究均观察到 LB 的一致优势。Kodia 等[25]在机器人辅助胸外科手术中开展的一项单盲 RCT ($n = 33$) 比较了 LB (266 mg 联合 0.5% 布比卡因) 与布比卡因联合地塞米松的肋间神经阻滞, 结果显示两组在术后 72 h 内疼痛评分($P = 0.437$)及阿片消耗量($P = 0.095$)方面均无统计学差异, LB 组的中位总阿片消耗量 (90 mg) 甚至数值上高于对照组 (45 mg)。该研究提示, 在联合佐剂(如地塞米松)的情况下, 传统局麻药亦可达到与 LB 相当的镇痛效果, LB 的增量效益可能被佐剂效应所抵消。此外, 一项纳入 10 项研究 (1086 例患者) 的系统评价与 Meta 分析显示, LB 在胸外科术后阿片消耗量、疼痛评分、住院时间、首次下床时间及并发症方面均不优于非脂质体局麻药, 作者认为现有证据不支持 LB 在胸外科中的常规应用。上述不一致结果可能与以下因素有关: ① 阻滞方式差异——多数阴性研究采用肋间神经阻滞而非 SAPB, 药物扩散与作用靶点不同; ② 对照干预差异——部分研究对照组联合使用了地塞米松等佐剂, 增强了传统局麻药的效能; ③ 手术类型异质性——机器人手术、楔形切除与肺叶切除的疼痛负荷存在差异; ④ 研究设计与样本量——单中心小样本研究的统计效能有限。这些发现提示, LB 的临床效益可能具有情境依赖性, 不宜一概而论。

4.2. 与其他区域阻滞技术的间接比较

SAPB、竖脊肌平面阻滞(Erector Spinae Plane Block, ESPB)与 TPVB 在 VATS 术后镇痛中的优劣比较是目前区域麻醉领域的热点议题。一项纳入 9 项 RCT 共 537 例患者的网状 Meta 分析[26]显示, 在术后 24 h 累积阿片消耗量方面, SAPB 优于单纯局部浸润麻醉($SMD = -1.12$, 95% CI: $-1.86 \sim -0.38$), 但逊于 ESPB ($SMD = 0.67$, 95% CI: $0.11 \sim 1.23$)及 TPVB ($SMD = 0.91$, 95% CI: $0.32 \sim 1.50$)。然而在操作相关并发症方面, TPVB 的气胸及血管穿刺风险显著高于 SAPB 及 ESPB。

值得强调的是, 上述 Meta 分析的纳入研究多基于传统局麻药。【假说性讨论】LB 的长效特性理论上可能改变这一比较格局——若 LB 可将 SAPB 的镇痛时长从 8 h 延长至 72 h, 则术后 24 h 内 SAPB 时效短的固有劣势有望被消弭, LB-SAPB 在综合疗效与安全性的平衡上是否优于 LB-ESPB 或 LB-TPVB, 其相对优效性有待以 LB 为干预药物的大型头对头 RCT 予以证实, 目前已有相关研究在开展中[27]。

4.3. 联合用药策略

LB 与其他药物或阻滞方式的联合应用亦是拓展其临床应用的重要方向。王琦、栾静、喻文立等[28]报道了 LB 联合盐酸布比卡因用于机器人辅助冠状动脉旁路移植术患者 SAPB 的效果, 联合组不仅起效更快, 且在术后 48 h 内各时点疼痛评分及舒芬太尼消耗量均优于单用盐酸布比卡因组。该联合策略通过“速效(盐酸布比卡因) + 长效(LB)”的互补设计, 解决了 LB 单独起效时间(约 30 min)略慢于传统局麻药的短板。

此外, LB 复合肋间神经阻滞用于胸腔镜下肋骨骨折固定术的研究显示, 联合阻滞组的补救镇痛需求及术后住院天数较单纯肋间阻滞组显著减少[29]。关于 LB 联合佐剂(地塞米松、右美托咪定)的研究目前

处于起步阶段，已有研究方案发表[30]，预期结果将为 LB 临床配伍提供新的证据。

5. 剂量 - 反应关系研究的方法学与进展

5.1. 现行剂量方案的差异性与困惑

纵观 LB 在 SAPB 及胸外科区域阻滞中的现有文献，剂量设定缺乏统一标准。FDA 标签推荐 LB 局部浸润的最大单次剂量为 266 mg (或 4 mg/kg)，但在区域阻滞中，研究者基于经验及前人研究选用了跨度极大的剂量谱：Blanco 等的原始 SAPB 研究采用盐酸布比卡因而非 LB，后续应用 LB 的研究则多援引 133 mg (10 mL 制剂 1 瓶)或 266 mg (20 mL 制剂 2 瓶)作为固定剂量[31]。部分剂量探索研究引入了 66.5 mg、133 mg、199.5 mg 及 266 mg 四梯度方案。这种“全有或全无”的剂量策略——要么沿用最低市售单瓶剂量，要么直接采用最高批准剂量——缺乏个体化原则，既可能因剂量不足导致部分高疼痛敏感性患者镇痛失败，亦可能因剂量冗余造成药品浪费与不必要的经济负担(表 1)。

Table 1. Summary of dosage regimens, patient characteristics, and primary outcomes in published studies of LB-SAPB and related chest wall blocks

表 1. 已发表 LB-SAPB 及相关胸壁阻滞研究的剂量方案、患者特征与主要结局汇总

研究(年份)	剂量方案	手术类型/样本量	对照干预	主要结局	设计特点与局限
Zhang 等[21] (2025)	LB 133 mg/20 mL	VATS 肺叶切除 n = 64	0.375% 罗哌卡因 20 mL	LB 组术后 12~72 h 静息及运动 NRS 均低于对照组；阿片消耗减少 42%；QoR-15 更优	单中心 RCT；未双盲(外观差异)；小样本；无长期随访
Zhang M 等 [22] (2025)	LB 133 mg 单次	VATS n = 未明确	cSAPB (0.2%罗哌卡因 2 mL/h)	LB 组 QoR-15 更高；VAS 及阿片消耗两组无差异；LB 组局部并发症更少	单中心 RCT；未双盲；核心镇痛终点阴性
王琦、栾静、喻文立等[28] (2026)	LB 联合 盐酸布比卡因	机器人辅助 CABG n = 未明确	单用盐酸布比卡因	联合组起效更快，术后 48 h 疼痛评分及舒芬太尼消耗更优	单中心；心脏手术人群；样本量未明确
蒋治中，张向东，张修文等[29] (2026)	LB-SAPB 复合肋间神经阻滞	胸腔镜肋骨骨折固定术 n = 未明确	单纯肋间神经阻滞	联合组补救镇痛需求及住院天数减少	单中心；创伤手术人群；非头对头 LB 比较
Kodia 等[25] (2024)	LB 266 mg + 0.5%布比卡因	机器人辅助 胸外科 n = 33	0.5%布比卡因 + 肾上腺素 + 地塞米松 8 mg	两组 72 h 疼痛评分 (P = 0.437)及阿片消耗 (P = 0.095)无差异	单中心单盲 RCT；肋间神经阻滞而非 SAPB；小样本；对照组含佐剂
Liu 等[32] (2026)	四梯度 UDM (66.5~266 mg)	剖宫产局部浸润 n = 未明确	-	ED50 = 128.5 mg, ED95 = 206.1 mg	非 SAPB 场景；局部浸润；剂量参考价值间接
Marciniak 等[33] (2024)	胸大肌 + SAPB ± LB	微创胸外科 n = 未明确	胸大肌 + SAPB (不含 LB)	结果需查阅原文确认	联合阻滞设计；非单纯 SAPB；样本量未明确

注：上表汇总了目前已发表的 LB 用于 SAPB 及相关胸壁阻滞的主要临床研究。可见剂量方案从 66.5 mg 至 266 mg 不等，手术类型涵盖 VATS 肺叶切除、机器人辅助手术、心脏手术及创伤手术等，对照干预亦存在显著异质性。多数研究为单中心小样本设计，且普遍存在未实施双盲的方法学局限。n = 未明确表示原文摘要中未报告具体样本量。

5.2. 序贯法在局麻药剂量探索中的应用

确定半数有效剂量(ED_{50})及 90%有效剂量(ED_{90})是局麻药临床药理学研究的经典课题。有升无降序贯法(Up-and-Down sequential Method, UDM)由 Dixon [31]提出,其核心设计为:根据前一受试者的效应反应来决定下一受试者的用药剂量——若前一例有效(达到预设目标,如镇痛持续时间 ≥ 24 h),则下一例降低一个剂量梯度;若无效,则升高一个梯度。UDM 通过将受试者密集分布在 50%有效概率附近的剂量区间,以极小的样本量(通常每组有效数据 6~10 例)高效逼近 ED_{50} 。该方法在麻醉学领域已广泛应用于吸入麻醉药 MAC 值测定、静脉麻醉药诱导剂量及局麻药神经阻滞最低有效浓度的研究[34]。

基于 UDM 的数据分析,传统上采用 Dixon-Massey 法或加权回归法估算 ED_{50} 。但统计学研究表明,对于非对称性量效曲线或需同时估算 ED_{50} 及 ED_{90} 时,等张回归(isotonic regression)较传统方法具有更高精确度和稳健性[35]。等张回归通过对原始反应率进行单调约束(monotonicity constraint)下的最大似然估计,保证剂量-反应曲线不递减,进而给出各效应水平的点估计及 95%置信区间。

Liu 等[32]近期采用四梯度 UDM 联合 probit 回归法确定了剖宫产术后 LB 局部浸润镇痛的 ED_{50} 为 128.5 mg (95% CI: 106.8~194.4 mg), ED_{95} 为 206.1 mg (95% CI: 178.6~262.5 mg),该研究为 LB 在特定手术类型中的剂量基准提供了参考,但 VATS 术后 SAPB 中的对应参数目前尚属空白。

5.3. 影响量效关系的混杂因素

剂量-镇痛持续时间关系并非简单的线性对应,而受到多重混杂因素的调节。首要因素为内脏痛成分——SAPB 仅阻滞胸壁躯体感觉神经,对胸腔内脏器(肺、纵隔、膈肌)的牵拉及炎症刺激引起的牵涉痛无效。若患者术中或术后早期内脏痛显著,即便 SAPB 效果完善,患者仍可能因内脏不适而提前请求补救镇痛,从而人为缩短所测得的镇痛持续时间。具体而言,肺叶切除术中对肺门及支气管的牵拉、纵隔淋巴结清扫对纵隔胸膜的刺激,以及术后胸腔引流管对膈肌的持续激惹,均可产生显著的内脏痛成分。临床观察发现,行纵隔淋巴结清扫的患者术后早期疼痛评分往往高于仅行楔形切除者,这一差异难以通过增加 SAPB 剂量来消除。统计学上可采用协方差分析(ANCOVA),将静息痛曲线下面积(AUC 0~24 h)作为内脏痛基线协变量纳入模型,以校正其对主要终点的影响;亦可在研究设计阶段通过限定手术范围(如仅纳入未行纵隔淋巴结清扫的楔形切除患者)来降低该混杂因素的干扰。

其次为手术创伤异质性——楔形切除与肺叶切除、单孔与多孔 VATS 的创伤程度不同,所需镇痛强度有别。例如,单孔 VATS 虽切口数量减少,但单一切口的器械反复进出可能造成更严重的肋间神经卡压,术后疼痛评分未必低于多孔 VATS;而肺叶切除涉及肺门解剖与淋巴结清扫,手术时间更长、炎症反应更重,其镇痛需求显著高于肺大疱切除或楔形活检。此外,胸腔引流管的数量、管径及留置位置亦是重要的术后疼痛源——较粗的引流管(如 28F 以上)或置于膈肌附近的引流管可引起持续性刺痛,导致患者过早要求补救镇痛,从而低估 LB 的实际阻滞时长。在剂量探索研究中,若未对上述手术及引流管因素进行分层或校正,可能导致 ED_{50} 估计值偏高。个体疼痛敏感性的遗传多态性(如 COMT、OPRM1 基因)亦造成不同患者间对同等剂量 LB 的反应差异。未来的剂量模型需综合考虑手术方式、患者 BMI、年龄及疼痛敏感性分层,构建个体化给药列线图(nomogram)。例如,对于年轻、非吸烟、术前存在焦虑或慢性疼痛史的高敏感患者,可能需要更高剂量;而对于老年、认知功能下降或痛觉减退的患者,标准剂量可能已足够甚至过量。建议未来研究采用多因素回归模型筛选独立预测因子,并基于列线图实现计算剂量而非固定剂量的给药模式。

5.4. 剂量确定的卫生经济学意义

LB 的制剂成本远高于传统盐酸布比卡因(单支价格约为后者的数十至上百倍),在中国医保支付环境

下,高昂的药价构成其临床推广的主要壁垒。以国内某省级三甲医院 2025 年采购价为例, LB (133 mg/10 mL)单支价格约为传统布比卡因的 50~80 倍,若一次 SAPB 使用 266 mg (2 支),仅药品费用即增加数百元至上千元。对于日均手术量较大的胸外科科室,这一增量成本在年度层面相当可观。若能通过规范的量效研究证实较低剂量(如 133 mg)在大部分 VATS 楔形切除患者中可达满意的 24 h 镇痛目标,而更高剂量(266 mg)仅在特定高危人群(如肺叶切除、术前阿片耐受、慢性疼痛史)中保留应用,则可在群体层面显著节约药品费用。从具体临床情境看,对于日间手术或 24 h 内出院的 VATS 楔形切除患者, LB 的 72 h 缓释特性可能存在过度治疗——患者出院后疼痛已显著减轻,长效镇痛的边际效益递减,而药品成本却全额支付。相反,对于预计术后需住院 3~5 天的肺叶切除或全肺切除患者, LB 覆盖术后 48~72 h 炎症高峰期的价值可能更为突出,其减少阿片相关并发症(如恶心呕吐、肠麻痹、呼吸抑制)及缩短住院时间的潜在效益,有望部分抵消药品增量成本。因此, LB 的经济性评价应结合手术类型与预期住院时长进行分层分析,而非笼统评估。这符合价值医疗(value-based healthcare)以临床结局与成本比值最大化为导向的核心原则,也是剂量探索研究超越纯药理学范畴的卫生经济学价值所在[36]。此外,随着国家药品集中采购政策的推进,若 LB 未来纳入集采范围或出现国产化替代,其价格有望显著下降,届时剂量-效益关系的经济学平衡点亦将随之改变。

6. 安全性评价

LB 在临床应用中总体安全性良好。综合各项 RCT 及病例系列报告, LB-SAPB 相关不良事件主要包括以下几类[37]: ① 局麻药全身毒性反应(LAST)——表现为口周麻木、耳鸣、头晕、肌肉震颤乃至惊厥,以及心血管虚脱,均极为罕见。LB 因缓释特性其峰值血药浓度低于等剂量普通布比卡因,理论上 LAST 风险更低,但超声引导下注药前回抽、试验剂量给予以排除血管内注射仍是预防 LAST 的金标准; ② 过敏反应——脂质体成分(DEPC、DPPG 等磷脂)或布比卡因本身引起的速发型超敏反应,虽发生率低于 0.1%,但操作者应备好肾上腺素及抗组胺药物; ③ 注射部位局部反应——包括暂时性疼痛加剧、肿胀、硬结及皮肤感觉异常。LB 在组织间隙内作为异物存留较久,局部炎症反应可能重于普通布比卡因,但现有数据显示差异无统计学意义[23]。

在术后 72 h 内系统性不良事件方面,恶心、呕吐的发生率 LB 组较传统局麻药组有降低趋势,这归因于阿片用量的减少而非 LB 本身的止吐作用。心律失常、低血压等心血管事件在各组间无显著差异。综合来看, LB 在推荐剂量(66.5~266 mg)范围内用于 SAPB 具有可接受的安全性谱。

7. 现有局限与未来研究方向

7.1. 方法学局限

当前 LB-SAPB 的研究证据存在若干方法学短板。其一,多数 RCT 为单中心、小样本设计,入组例数多在 40~80 例之间,难以对罕见不良事件及亚组效应做出可靠推断。其二,研究的异质性较大——不同研究在 LB 剂量、手术类型(肺叶 vs 楔形)、阻滞入路(浅层 vs 深层)及结局定义(镇痛时长终点)方面差异明显,为 Meta 分析整合带来困难。其三,几乎所有已发表研究均未实现受试者与研究者的双盲(因 LB 为乳白色混悬液,与透明局麻药外观不同),可能引入测量偏倚。其四,长期随访数据(>6 个月)严重匮乏, LB-SAPB 是否能降低 CPSP 发生率目前尚无定论。此外,现有研究结果的不一致性亦值得关注。如前所述,部分研究观察到 LB 在疼痛评分及阿片消耗方面的显著优势,而另一些研究(如 Kodja 等的机器人胸外科手术研究、纳入 10 项研究的 Meta 分析)则报告了中性结果。造成这种不一致的可能原因包括: ① 患者人群差异——阳性结果研究多纳入 VATS 肺叶切除患者,而阴性研究中机器人手术及楔形切除比例较高,后者总体疼痛负荷较低,天花板效应可能掩盖 LB 的增量效益; ② 手术类型差异——肋间神经阻滞与

SAPB 的药物扩散路径和作用靶点不同, LB 在不同筋膜平面中的释放行为可能存在差异; ③ 对照干预差异——部分阴性研究的对照组联合使用了地塞米松等佐剂, 传统局麻药的效能被增强, 缩小了与 LB 的差距; ④ 研究设计差异——回顾性研究易受选择偏倚影响, 而小样本 RCT 可能因统计效能不足而未能检出真实差异; ⑤ 结局定义差异——不同研究对镇痛有效的判定标准不一(如 NRS < 3 分 vs 无需补救镇痛), 导致结果不可直接比较。上述因素提示, 在解读现有证据时应充分考虑研究间的情境差异, 避免将特定人群中的结论过度推广。

7.2. 未来研究议程

基于上述分析, 未来研究应从以下几个维度着力推进: 第一, 开展多中心、前瞻性、双模拟(double-dummy)设计的大样本 RCT, 确保盲法实施, 以提高证据级别; 第二, 采用标准化的 UDM 或偏倚硬币序贯设计(biased coin design)系统测定 LB 在 SAPB 中的 ED₅₀ 及 ED₉₀, 建立包含手术类型、年龄、BMI 的多因素量效预测模型, 推动给药方案从“固定剂量”向“计算剂量”转型; 第三, 通过随机对照设计比较 LB-SAPB 与 LB-ESPB、LB-TPVB 在术后 72 h 综合结局(疼痛 AUC、功能恢复、住院费用)方面的优劣, 为临床路径选择提供直接证据; 第四, 开展以 CPSP 发生率(术后 3 个月及 6 个月)为主要终点的长期随访研究, 明确 LB 长效阻滞在预防中枢敏化中的远期内核价值; 第五, 基于真实世界数据开展药物经济学评价, 采用质量调整生命年(QALY)及增量成本-效果比(ICER)等指标, 为医保决策及临床用药经济性提供量化依据。

8. 结语

布比卡因脂质体通过 DepoFoam™ 多囊泡技术实现了单次注射、持续 72 h 以上的长效镇痛, 其药代动力学特性与胸腔镜手术术后疼痛的自然病程高度契合。前锯肌平面阻滞作为胸外科多模式镇痛的关键技术之一, 与 LB 的结合为延长传统局麻药的镇痛时效提供了一种有潜力的新策略, 在保证优良安全性的前提下有望减少阿片类药物用量、促进术后早期康复。然而, 目前 LB 在 SAPB 中的最佳剂量、个体化给药策略及其相对于其他长效阻滞方案的相对优效性尚需高质量研究证实。随着精准医学与 ERAS 理念的纵深发展, 基于规范量效研究的精准 LB-SAPB 方案的确立, 将为胸外科围术期疼痛管理提供兼具疗效、安全与经济学价值的优化选择。

参考文献

- [1] Batchelor, T.J.P., Rasburn, N.J., Abdelnour-Berchtold, E., Brunelli, A., Cerfolio, R.J., Gonzalez, M., *et al.* (2019) Guidelines for Enhanced Recovery after Lung Surgery: Recommendations of the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **55**, 91-115. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy301>
- [2] Mueller, X.M., Tinguely, F., Tevaearai, H.T., Revelly, J.P., Chioleró, R. and von Segesser, L.K. (2000) Pain Location, Distribution, and Intensity after Cardiac Surgery. *Chest*, **118**, 391-396. <https://doi.org/10.1378/chest.118.2.391>
- [3] Katz, J. and Seltzer, Z. (2009) Transition from Acute to Chronic Postsurgical Pain: Risk Factors and Protective Factors. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **9**, 723-744. <https://doi.org/10.1586/ern.09.20>
- [4] Kehlet, H. (2020) Enhanced Postoperative Recovery: Good from Afar, but Far from Good? *Anaesthesia*, **75**, e54-e61. <https://doi.org/10.1111/anae.14860>
- [5] Blanco, R., Parras, T., McDonnell, J.G. and Prats-Galino, A. (2013) Serratus Plane Block: A Novel Ultrasound-Guided Thoracic Wall Nerve Block. *Anaesthesia*, **68**, 1107-1113. <https://doi.org/10.1111/anae.12344>
- [6] Li, J., Wang, X., Wang, Y. and Zhang, W. (2023) Analgesic Effectiveness of Serratus Anterior Plane Block in Patients Undergoing Video-Assisted Thoracoscopic Surgery: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BMC Anesthesiology*, **23**, Article No. 235. <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02197-8>
- [7] Dostbil, A., Kasali, K., Aydin, Y., Ince, I., Bilal Ulas, A., Akif Yilmaz, M., *et al.* (2024) Comparison of the Postoperative

- Analgesic Efficacy of Serratus Anterior Plane Block with Different Types of Blocks for Video-Assisted Thoracoscopic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **32**, 419-435. <https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2024.26887>
- [8] Becker, D.E. and Reed, K.L. (2012) Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations. *Anesthesia Progress*, **59**, 90-102. <https://doi.org/10.2344/0003-3006-59.2.90>
- [9] 单希胜, 张扬, 廖大为, 等. 布比卡因脂质体竖脊肌平面阻滞对胸腔镜肺切除术患者术后恢复质量的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2024, 44(10): 1165-1169.
- [10] 孟煜翔, 袁苏敏, 凌子杰, 等. 布比卡因脂质体的研究趋势和热点: 1994~2023 年文献计量学分析[J]. 中华麻醉学杂志, 2025, 45(6): 736-744.
- [11] Joshi, G.P., Hawkins, R.J., Frankle, M.A. and Abrams, J.S. (2016) Best Practices for Periarticular Infiltration with Liposomal Bupivacaine for the Management of Pain after Shoulder Surgery: Consensus Recommendation. *Journal of Surgical Orthopaedic Advances*, **26**, 204-208. <https://doi.org/10.3113/jsoa.2016.0204>
- [12] 周淮, 孙韧, 钮铮, 等. 不同浓度布比卡因脂质体髂筋膜间隙阻滞用于老年患者全髋置换术镇痛效果的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2024, 44(7): 811-815.
- [13] Richard, B.M., Newton, P., Ott, L.R., Haan, D., Brubaker, A.N., Cole, P.I., *et al.* (2012) The Safety of EXPAREL® (Bupivacaine Liposome Injectable Suspension) Administered by Peripheral Nerve Block in Rabbits and Dogs. *Journal of Drug Delivery*, **2012**, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2012/962101>
- [14] Angst, M.S. and Drover, D.R. (2006) Pharmacology of Drugs Formulated with DepoFoam: A Sustained Release Drug Delivery System for Parenteral Administration. *Clinical Pharmacokinetics*, **45**, 1153-1176. <https://doi.org/10.2165/00003088-200645120-00002>
- [15] Hu, D., Onel, E., Singla, N., Kramer, W.G. and Hadzic, A. (2013) Pharmacokinetic Profile of Liposome Bupivacaine Injection Following a Single Administration at the Surgical Site. *Clinical Drug Investigation*, **33**, 109-115. <https://doi.org/10.1007/s40261-012-0043-z>
- [16] 王启恒. 高容量罗哌卡因前锯肌平面阻滞联合全身麻醉用于胸腔镜肺部手术的效果分析[J]. 临床研究, 2024, 32(9): 65-69.
- [17] Kunigo, T., Murouchi, T., Yamamoto, S. and Yamakage, M. (2017) Injection Volume and Anesthetic Effect in Serratus Plane Block. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, **42**, 737-740. <https://doi.org/10.1097/aap.0000000000000649>
- [18] Vadera, H.K., Mistry, T. and Ratre, B.K. (2020) Serratus Anterior Plane Block: Anatomical Landmark-Guided Technique. *Saudi Journal of Anaesthesia*, **14**, 134-135. https://doi.org/10.4103/sja.sja_540_19
- [19] Biswas, A., Castanov, V., Li, Z., Perlas, A., Kruisselbrink, R., Agur, A., *et al.* (2018) Serratus Plane Block: A Cadaveric Study to Evaluate Optimal Injectate Spread. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, **43**, 854-858. <https://doi.org/10.1097/aap.0000000000000848>
- [20] 中华医学会麻醉学分会. 超声引导前锯肌平面阻滞操作规范[J]. 中华麻醉学杂志, 2022, 42(3): 267-271.
- [21] Zhang, Y., Li, W., Wei, A., Chen, S. and Wang, X. (2025) Comparing Liposomal Bupivacaine and Ropivacaine in Serratus Anterior Plane Block for Thoracoscopic Lobectomy: A Randomized Controlled Trial. *Drug Design, Development and Therapy*, **19**, 4717-4726. <https://doi.org/10.2147/dddt.s513287>
- [22] Zhang, M., Zheng, Z., Xie, X., Dai, Y., Zhao, M., Gao, K., *et al.* (2025) Comparison of Continuous Serratus Anterior Plane Block (cSAPB) with Bupivacaine versus Single Liposomal Bupivacaine Block in Postoperative Analgesia after Video-Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS): A Randomized Controlled Trial. *BMC Anesthesiology*, **25**, Article No. 399. <https://doi.org/10.1186/s12871-025-03249-x>
- [23] Lu, D., Huang, Z., Peng, H., Guo, J., Xu, Z. and Yang, N. (2025) Clinical Outcomes of Liposomal and Conventional Bupivacaine in Postoperative Pain Management in Female Patients Following Thoracoscopic Lung Surgery. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 18723. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-24214-1>
- [24] Bauerle, W.B., Hamlin, S., Dubois, S., Petrochko, J.M., Frenzel, Z.A., Ng-Pellegrino, A., *et al.* (2025) Impact of Liposomal Bupivacaine on Enhanced Recovery after Surgery Protocol for Lung Resection. *The Annals of Thoracic Surgery*, **119**, 219-226. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2024.05.015>
- [25] Kodia, K., Razi, S.S., Stephens-McDonnough, J.A., *et al.* (2024) Liposomal Bupivacaine versus Bupivacaine/Epinephrine Intercostal Nerve Block as Part of an Enhanced Recovery after Thoracic Surgery (ERATS) Care Pathway for Robotic Thoracic Surgery. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article 4532.
- [26] He, Y., *et al.* (2024) Comparative Analgesic Efficacy of Regional Blocks for VATS: A Network Meta-Analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*, **96**, Article 111485.
- [27] Yang, Z., Li, S., Shen, M., Lei, W., Huang, Y., Sun, J., *et al.* (2025) Efficacy and Safety of Liposomal Bupivacaine versus Ropivacaine with Two Adjuncts in Serratus Anterior Plane Block for Video-Assisted Thoracoscopic Surgery: A

- Protocol for a Single-Centre, Randomised, Double-Blinded Trial. *BMJ Open*, **15**, e102326. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2025-102326>
- [28] 王琦, 栾静, 喻文立. 布比卡因脂质体联合盐酸布比卡因在机器人辅助冠状动脉旁路移植术患者前锯肌平面阻滞中的应用[J]. 中华疼痛学杂志, 2026, 22(2): 205-211.
- [29] 蒋治中, 张向东, 张修文, 等. 布比卡因脂质体前锯肌平面阻滞复合肋间神经阻滞对胸腔镜下肋骨骨折固定术阿片类药物用量的影响[J]. 中国处方药, 2026, 24(7): 84-87.
- [30] Wei, M., Tong, J., Pang, Y., Zhou, X., Qiu, Y. and Wang, Z. (2026) Liposomal Bupivacaine for Serratus Anterior Plane Block in Modified Radical Mastectomy: Protocol for a Randomized, Double-Blind Trial Evaluating Pain-Related and Early Recovery Outcomes. *Journal of Pain Research*, **19**, 1-13. <https://doi.org/10.2147/jpr.s617864>
- [31] Dixon, W.J. (1991) Staircase Bioassay: The Up-and-Down Method. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **15**, 47-50. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(05\)80090-9](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(05)80090-9)
- [32] Liu, J., Zhang, Y., Liu, L. and Zhang, W. (2026) ED95 of Liposomal Bupivacaine for Postoperative Local Infiltration Analgesia in Women Undergoing Cesarean Section: A Randomized Controlled Trial. *Drug Design, Development and Therapy*, **20**, 1-8. <https://doi.org/10.2147/dddt.s571871>
- [33] Marciniak, D., Raymond, D., Alfirevic, A., Yalcin, E.K., Bakal, O., Pu, X., *et al.* (2024) Combined Pectoralis and Serratus Anterior Plane Blocks with or without Liposomal Bupivacaine for Minimally Invasive Thoracic Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical Anesthesia*, **97**, Article 111550. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2024.111550>
- [34] Pace, N.L., Stylianou, M.P. and Warltier, D.C. (2007) Advances in and Limitations of Up-and-Down Methodology: A Précis of Clinical Use, Study Design, and Dose Estimation in Anesthesia Research. *Anesthesiology*, **107**, 144-152. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000267514.42592.2a>
- [35] Stylianou, M. and Flournoy, N. (2002) Dose Finding Using the Biased Coin Up-and-Down Design and Isotonic Regression. *Biometrics*, **58**, 171-177. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341x.2002.00171.x>
- [36] Bui, R., Zhu, J., Achanta, L., Wilkerson, R., Robinson, C.L. and Nguyen, A. (2026) Liposomal Bupivacaine in Perioperative Analgesia: A Comprehensive Review of Clinical Efficacy, Safety, and Economic Context. *Current Pain and Headache Reports*, **30**, 97. <https://doi.org/10.1007/s11916-026-01534-z>
- [37] Yan, J., Feng, Y.S., Zheng, X.Y., *et al.* (2026) The Impact of Liposomal Bupivacaine Erector Spinae Plane Block on Postoperative Analgesia and Early Functional Recovery in Patients Undergoing Thoracoscopic Lung Cancer Surgery. *Frontiers in Pharmacology*, **17**, Article 1256893.