

## 共价修饰策略的局部麻醉剂药物递送系统研究进展

姚佳星, 刘自福, 郑月钦\*

(中国药科大学新药研究中心, 多靶标天然药物国家重点实验室, 江苏 南京 211198)

**摘要:** 本综述介绍了共价修饰策略在局部麻醉剂药物递送系统中的研究进展。局部麻醉剂作为一种常用的多模式镇痛药物, 在临床应用中存在作用时间有限和潜在毒性的限制。为了达到延长镇痛效果、减轻全身毒性的目的, 研究者们致力于开发具有持久剂量控释功能的局部麻醉剂缓释制剂。在局部麻醉剂的递送方面, 共价修饰策略是一种关键的方法。通过药物与大分子载体的共价键结合, 能够提高药物的稳定性、靶向性和递送效率。大分子前药可以调节药物的动力学过程, 使药物以活性成分形式释放, 并实现更好的治疗效果。近年来, 刺激响应性大分子前药成为研究热点, 对于局部麻醉剂药物递送系统, 大分子前药的刺激响应性能可以在内外刺激条件下迅速释放药物, 并在血液循环和正常组织中维持低毒和高效性。这些新兴的研究方向为延长局部麻醉剂的镇痛效果、减轻全身毒性提供了重要的指导, 并为开发更有效的药物递送系统提供了新的思路。

**关键词:** 局部麻醉剂; 药物递送系统; 共价修饰; 大分子前药; 刺激响应性大分子前药

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2024)12-3215-07

## Research progress on local anesthetic drug delivery systems based on covalent modification strategies

YAO Jia-xing, LIU Zi-fu, ZHENG Yue-qin\*

(State Key Laboratory of Natural Medicine, Center of Drug Discovery, China Pharmaceutical University,  
Nanjing 211198, China)

**Abstract:** This review introduced the research progress of covalent modification strategies in local anesthetic drug delivery systems. As a commonly used and multimodal analgesic drug, local anesthetics have limited duration of action and potential toxicity in clinical application. In order to prolong the analgesic effect and reduce systemic toxicity, researchers are committed to the development of sustained-release local anesthetics with long-lasting dose-controlled-release functions. When it comes to the delivery of local anesthetics, the covalent modification strategy is a key approach. By covalently binding drugs to large molecule carriers, covalent modification strategies can improve drug stability, targeting and delivery efficiency. Macromolecular prodrugs can modulate the kinetic process of the drug, so that the drug is released in the form of the active ingredient and achieve better therapeutic effects. In recent years, stimulus-responsive macromolecular prodrugs have become a research hotpot for local anesthetic drug delivery systems, and the stimulus-responsive performance of macromolecular prodrugs can rapidly release drugs under internal and external stimulus conditions, and maintain low toxicity and high efficiency in blood circulation and normal tissues. These emerging research directions provide important guidance for prolonging the analgesic effect of local anesthetics and reducing systemic toxicity, and provide new idea for the development of more effective drug delivery systems in the future.

**Key words:** local anesthetics; drug delivery system; covalent modification; macromolecular prodrug;

收稿日期: 2023-11-14; 修回日期: 2024-10-16.

基金项目: 中国药科大学多靶标天然药物全国重点实验室专项计划.

\*通讯作者 Tel: 15851854569, E-mail: yzheng@cpi.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-1287

## stimulus-responsive macromolecular prodrug

自1996年以来,疼痛一直被视为“第五大生命体征”,因为它对身体和心理健康具有重要意义<sup>[1]</sup>。为了解决传统疼痛管理过程中阿片类药物危机的问题,引入了多模式镇痛的概念。其中局部麻醉剂是一种常用且安全的镇痛药物。然而,局部麻醉剂的作用时间有限(少于24 h),且存在潜在毒性(如心脏和中枢神经功能障碍),这限制了其应用,并迫切需要在平衡不良反应的同时延长镇痛效果<sup>[2]</sup>。为了弥补上述缺点,局部麻醉剂的缓释制剂应运而生,缓释制剂能够通过一次给药持续释放安全剂量的药物,以确保最小化全身毒性,并实现持久的疼痛阻滞效果<sup>[3,4]</sup>。注射用布比卡因脂质体混悬液是一种长效局部麻醉剂。多泡脂质体的外膜只释放其中一部分的布比卡因,因此这种多泡结构实现了布比卡因的持续释放。1.3%布比卡因脂质体注射用混悬液(Exparel)于2011年获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,成为首个获得临床使用批准的局部麻醉剂缓释制剂,主要用于术后局部浸润麻醉、膀胱切除术和痔疮切除术。此外,它还适用于膝关节和髋关节置换术、子宫切除术、剖宫产手术、乳房切除术、开胸手术及其他类型的手术。

大分子前药是一种创新的治疗策略,通过药物与大分子载体的共价结合,改善了药物的性质和递送能力<sup>[5,6]</sup>。大分子载体在提高药物的生物利用度、稳定性和靶向传递方面起到关键作用。目前,大分子前药在临床研究和市场上有着广泛的应用。至今,FDA已经批准了17种聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)化的大分子前药。聚乙二醇化技术虽然非常有用,但是通过不可断裂的共价键PEG化还存在一些局限性。特别是将药物与大的PEG聚合物共价结合时,可能存在结构上的空间阻隔,降低药物的活性或效力。此外,将药物永久性共价附加到聚合物上也会将药物的分布主要限制在细胞外空间,因为大型亲水性聚合物通常缺乏细胞透过性。针对这些局限性,一些大分子前药使

用可断裂的大分子载体,在药物与载体之间设置刺激敏感的连接化学键,从而通过选择不同的刺激来触发药物的释放,实现药物的靶向输送<sup>[7]</sup>(图1)。大分子前药可以通过内源性触发器(如pH值、氧化还原电位、酶活性、三磷酸腺苷、葡萄糖、 $H_2O_2$ 等)和外源性触发器(如温度<sup>[8]</sup>、磁场<sup>[9]</sup>、超声波、光和电场<sup>[10]</sup>等)进行刺激响应控释。这些刺激响应性大分子前药可以在内在或外在刺激的触发下迅速释放药物,并在血液循环和正常细胞中保持低毒性和高效率的“静默”状态。近年来,人们对利用外源物理刺激引发大分子前药响应性的研究越来越感兴趣<sup>[11]</sup>。这些外源刺激具有可调控性,可以在特定条件下触发大分子前药释放药物,从而实现精确的药物传递。同时,赋予大分子前药对内源和外源刺激的响应能力,可以实现更好的协同治疗效果。通过同时对内在和外在刺激进行响应,大分子前药可以在治疗过程中根据具体需求释放药物,实现更高的治疗效果和减轻患者的不良反应。同时,大分子前药的一个备受追捧的特征是可以通过调节药物释放的动力学过程,帮助药物以其原生活性形式释放,并达到最佳治疗效果。

本文主要介绍共价修饰策略在局部麻醉剂药物递送系统中的研究进展,大分子前药作为刺激响应性的药物递送系统,具有巨大的潜力。对外源物理刺激的探索为大分子前药的应用开辟了新的途径,而对内外源刺激同时响应的大分子前药则能够实现更好的协同治疗效果。这些研究为开发更有效的药物递送系统提供了重要的指导,并为临床治疗带来了新的希望。

## 1 大分子前药

**1.1 pH 响应大分子前药** 近年来,有许多研究致力于设计响应性大分子前药,以实现药物释放的准确控制。其中,通过将可切割的化学键(如胺键<sup>[12]</sup>、希夫碱键、缩醛键<sup>[13]</sup>、二硫键<sup>[14]</sup>、酰胺键<sup>[15]</sup>等)引入聚纳米颗粒主链或作为连接剂来实现刺激响应已成为重要的研

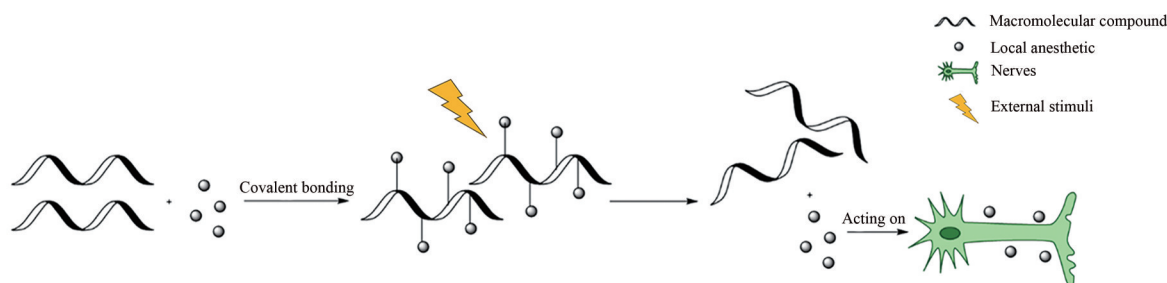


Figure 1 Schematic diagram of covalently modified local anesthetic release

究方向。这些化学键具有特定的响应性,可以在特定的刺激下被切割,触发纳米颗粒的药物释放。其中低pH被认为是一种理想的刺激用于控制药物释放。pH响应性大分子前药常被设计用于根据细胞内某些细胞器和区域的不同pH值来实现药物释放。

介孔二氧化硅纳米颗粒 (mesoporous silica nanoparticles, MSNs) 是一种具有优良生物相容性的纳米颗粒,被广泛用于靶向输送。这些纳米颗粒具有多孔结构,孔径可调控且均匀(直径在2~20 nm),具有高的孔容和大的比表面积<sup>[16]</sup>。研究者利用真空抽吸法制备了MSNs和介孔硅包覆的金纳米棒(GNR@MSNs),载有罗哌卡因。这两种载体在体外均表现出延长释放模式,而GNR@MSNs还具有将近红外(near infrared, NIR)光转化为热能特性,在NIR照射下也表现出受控释放模式。研究结果显示,载有罗哌卡因的MSNs和GNR@MSNs能在小鼠中诱导持续6 h的感觉阻滞,其效果几乎是游离罗哌卡因溶液的2~3倍。这两种纳米载体均表现出良好的生物相容性,可实现高载药量,并大幅降低了载体相关的毒性和免疫反应。

研究发现,MSNs还可以作为刺激响应性纳米颗粒来实现药物的刺激响应控释。Takahashi等<sup>[17]</sup>报道了一种针对新型利多卡因衍生物QX-OH的pH响应性释放系统,QX-OH相对于QX-314具有更高的亲水性,并且可以通过TRPV1通道渗透到神经元中。然而,由于其正电荷,它需要一种载体来促进其进入细胞<sup>[18]</sup>。研究者通过酯键结合成功地将24.5% (w/w) 足够量的QX-OH加载到羧基功能化的MSN纳米颗粒中,形成了MSN\_QX-OH<sup>[19,20]</sup>(图2)。研究结果显示,在生理pH下,MSN\_QX-OH在8 h内释放了26%的QX-OH;而将溶剂的pH降低到5.5时,酯键发生酸水解,在1 h内释放了66%的QX-OH<sup>[17]</sup>。这项研究表明,通过功能化的MSN实现了QX-OH的pH响应性释放,这种pH响应性释放系统为新型局部麻醉方法的研发提供了潜在的

可能性。

国内外药物缓释制剂研究在某些领域有所进展,尤其在抗肿瘤药物和抗生素方面,FDA也批准了4种局部麻醉相关的缓释剂型,包括1.3%布比卡因脂质体注射混悬液(Exparel)、盐酸布比卡因海绵植入剂(Xaracoll)、布比卡因凝胶溶液(Posimir)和布比卡因/美洛昔康缓释液(Zynrelef),用于临床应用。近年来,对局部麻醉控释剂的研究也在增加,例如受红外光控制的介孔二氧化硅包覆的金纳米棒和热敏感石墨烯氧化物/壳聚糖基纳米复合水凝胶等;然而,目前尚无FDA批准的局部麻醉控释剂可用于临床应用。为了更好地满足临床需求,刺激响应性大分子前药可能是未来的发展方向,它可以实现药物释放的可控性,从而实现“按需”释放以满足患者的需求。

**1.2 酯酶响应大分子前药** 通过酯键进行药物偶联是一种常见且可行的方法。这种偶联方法利用了溶酶体中的酯酶活性,促进大分子前药的水解,从而释放药物分子。这种策略在药物递送和药物释放领域具有重要的应用潜力。

将小分子质量的治疗药物与聚合物连接具有多种优势,例如增加了水溶性和稳定性、延长了血浆半衰期、改善了生物分布等。Zhao等<sup>[21]</sup>设计了一个可生物降解的聚三醇二羧酸酯-聚乙二醇[poly(tri-ol dicarboxylic acid)-co-poly(ethylene glycol), TDP] 聚合物,并通过酯键与河鲀毒素(tetrodotoxin, TTX)共价结合生成TDP-TTX复合物(图3),并且其衍生物充当了化学渗透增强剂。实验观察到TTX的缓慢释放,并能够使TTX穿透神经血管屏障进入轴突浆液。在动物实验中,从这些聚合物中释放的TTX量在1.0~80.0 mg,可产生不同持续时间的神经阻滞,范围从几小时到3天不等。此方法显著增加了TTX的治疗窗口,能够在最小化系统和局部毒性的同时,实现TTX的持续释放,实现了高效和低毒性的治疗效果。

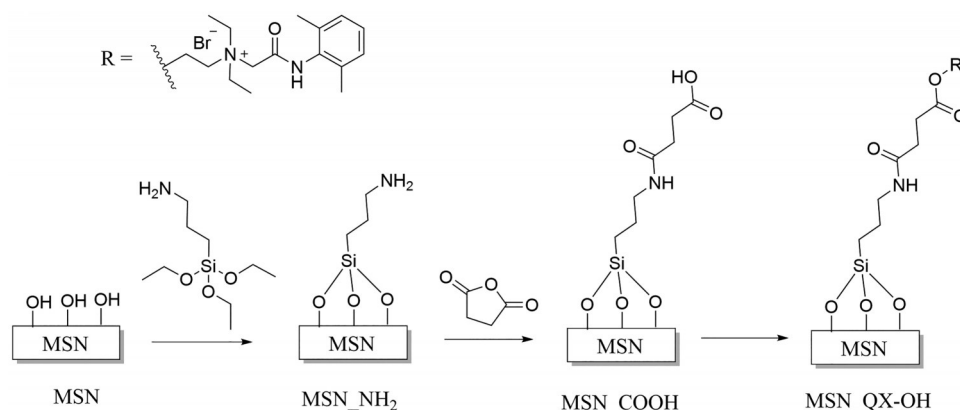
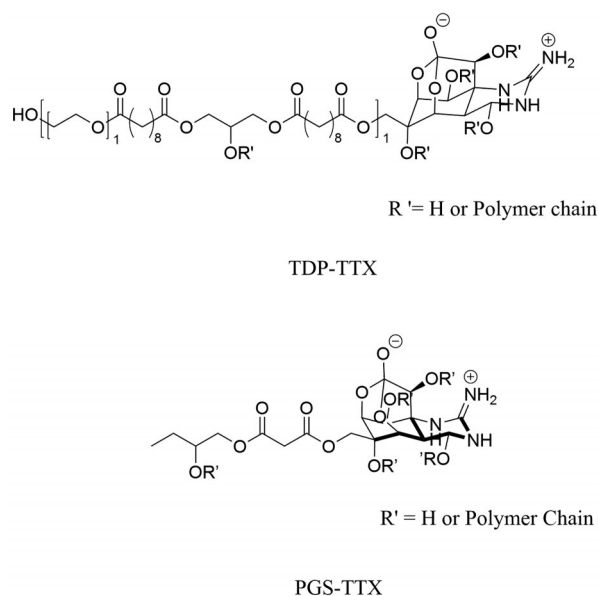


Figure 2 Schematic diagram of MSN\_QX-OH. MSN: Mesoporous silica nanoparticle



**Figure 3** Structure of TDP-TTX and PGS-TTX. TDP: Poly(trioldicarboxylic acid)-*co*-poly(ethylene glycol); PGS: Polyglycerol sebacate; TTX: Tetrodotoxin

另外, Mehta 等<sup>[22]</sup>将 TTX 与聚甘油辛酸酯 (polyglycerol sebacate, PGS) 聚合物通过酯键共价结合, 形成 PGS-TTX 复合物, 并通过水解缓慢释放 TTX (图 3)。通过眶后注射 PGS-TTX 复合物, 实现了完全的角膜麻醉效果, 持续时间为  $50.1 \pm 3.6$  h, 并且平均需要  $55.1 \pm 3.6$  h 才能完全解除神经阻滞。在注射期间, 只要提供足够的润滑剂, 就不会出现角膜病变。相比之下, 使用  $80 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  阿米替林进行局部应用能够实现 24 h 的完全角膜麻醉, 但同时也会引发角膜病变。而眶后注射 PGS-TTX 组与正常角膜组织在组织学、角膜神经营养因子水平和角膜神经密度方面没有明显差异。综上所述, 通过使用 TTX 和 PGS-TTX 复合物, 以及化学渗透增强剂作为载体, 实现了持久的局部麻醉效果。在没有局部毒性或角膜暴露的情况下, 角膜本身的长时间局部麻醉 (prolonged local anesthesia, PLA) 并不会导致角膜炎或角膜病变<sup>[23]</sup>。这意味着, 在正确使用和避免角膜接触的情况下进行 PLA, 不会对角膜组织产生不良影响。这一发现对于慢性疼痛性角膜疾病、反复角膜糜烂及角膜术后护理来说具有重要意义。这一研究结果为开发更安全、更可靠的局部麻醉方法提供了基础, 为提高眼科手术的成功率和患者体验提供了新的思路。

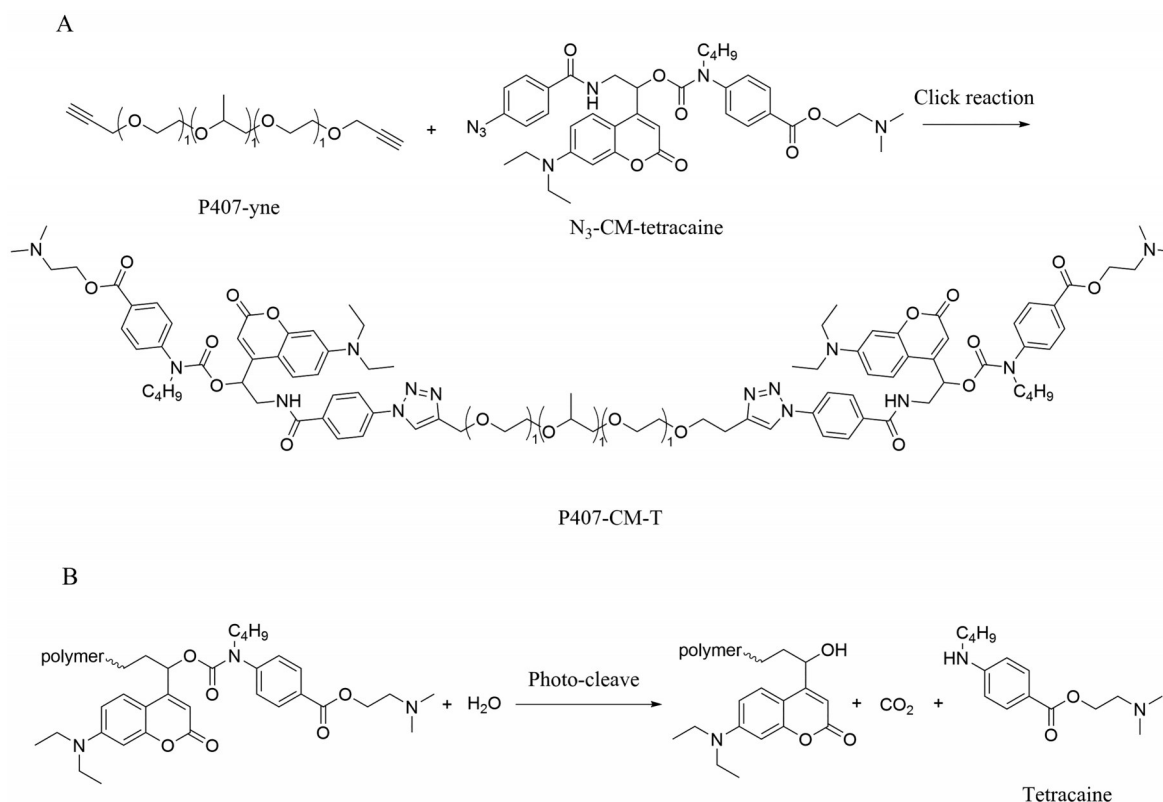
基于聚合物-药物偶联的多种制剂已经进入市场, 还有几种正在进行临床试验。在各种合成聚合物中, 主要是基于 PEG 的药物共轭物获得了 FDA 的批准。美国 FDA 的批准及 Oncaspar 和 Neulasta 等治疗剂在临

床应用中展现出的优异疗效, 为以聚合物为基础的偶联技术带来了重大突破。聚合物-药物偶联尽管取得了一些成功, 但由于它们的药物装载能力不足及在生物降解后产生的不可接受的毒性残留物, 一些相关产品从市场上被撤回。酯键能够提供稳定性和可逆性, 使药物可以在适当的时间和位置释放, 增强治疗效果并减轻不良反应。酯键偶联的大分子前药为载药量高、药物释放可控的控释系统提供了一种有效的策略。

**1.3 光响应大分子前药** 光作为一种外部刺激在智能药物递送系统中具有许多优势。相比内部刺激, 光具有良好的生物相容性、优秀的时空控制性和非侵入性, 因此备受青睐<sup>[24-28]</sup>。光作为触发器能够精确控制药物的释放, 通过调节波长、辐照度、面积和暴露时间, 实现药物释放的精确调控。光响应性聚合物通常是在存在光活化基团的情况下发挥作用的, 这些基团包括功能性发色团、光敏剂、光热转换剂和/或光响应性纳米颗粒等。这些光活化基团可以共价连接到聚合物上, 也可以封装在任何聚合物中。它们中的任何一个首先吸收光线, 然后通过光反应、光敏化诱导的氧化、热和光转换将其转化为化学信号。这些反应导致聚合物的解组装和破坏, 并促进药物的释放。

Zhang 等<sup>[29]</sup>在光响应大分子前药释放局部麻醉剂方面进行了重要的研究, 他们利用光敏感特性成功实现了局部麻醉药物的有效、可控释放。该研究团队将局部麻醉药物丁卡因 (tetracaine, T) 通过光可裂解的香豆素 (coumarin, CM) 连接到聚合物泊洛沙姆 407 (poloxamer 407, P407) 上, 形成了 P407-CM-T 大分子前药 (图 4)。尽管 P407-CM-T 大分子前药本身并不具备麻醉作用, 但在低功率蓝光 LED 照射下, P407-CM-T 展现出了局部麻醉效果。在动物实验中, 将 20% 的 P407-CM-T 注射到大鼠后爪的掌腹部位, 注射体积为  $100 \mu\text{L}$ 。在没有照射的情况下, P407-CM-T 不会引起局部麻醉。立即在注射部位使用  $200 \text{ mW} \cdot \text{cm}^{-2}$  的  $400 \text{ nm}$  LED 照射 2 min 可以引起持续  $19.5 \pm 4.5$  min 的局部麻醉。而将照射强度提高至  $300 \text{ mW} \cdot \text{cm}^{-2}$  并同样进行 2 min 的照射, 局部麻醉时间延长至  $36.5 \pm 8.9$  min, 与前者相比具有显著差异。更值得一提的是, 这种方法可以进行多次激活, 即在初始效果结束后, 通过光再次触发麻醉药物释放, 最多可达 5 次。通过灵活地调节照射强度和时间, 可以实现按需药物释放, 以达到缓解疼痛的效果。该研究为控释局部麻醉药物开辟了新的途径, 为未来的临床应用提供了有潜力的解决方案。

光响应的智能药物递送系统具有更高的效率和更低的不良反应, 将推动药物输送技术的发展迈向新的阶段。然而, 光触发药物递送系统的最大挑战是组织穿



**Figure 4** Synthesis (A) and cleavage route (B) of P407-CM-T nanoparticle. P407: Poloxamer 407; CM: Coumarin; T: Tetracaine

透性的问题: 紫外线 (200~400 nm) 和可见光 (400~700 nm) 在组织中无法深入穿透, 最多只能达到几毫米<sup>[30]</sup>。此外, 长时间暴露在紫外线下可能导致损伤。因此需要进一步的研究来深入了解该方法的安全性和有效性, 及其在临床应用中的潜力, 有助于进一步优化系统设计, 以提高控释效果, 并解决目前存在的限制, 从而推动该领域发展。

**1.4 磁场响应大分子前药** 不同金属纳米颗粒, 如金、银等被广泛应用于癌症靶向治疗、抗菌剂和免疫标记等领域<sup>[31,32]</sup>。此外, 钛和钽等金属氧化物纳米颗粒在药物传递和癌症治疗方面也发挥着重要作用。而合金纳米颗粒, 如铁-镍和铁-铂等, 因其超顺磁性质而备受关注, 可以在磁刺激下产生热量。其中, 铁-金合金纳米颗粒在生物医学工程方面表现出巨大的潜力, 铁成分负责在磁刺激下产生热量, 而金则提高了整个复合物的生物相容性<sup>[33]</sup>。这使得铁-金合金纳米颗粒成为磁热疗法中理想的治疗载体, 可以被用于精确控制药物的释放量。尽管在生物学领域中广泛探讨了磁性纳米颗粒的许多应用, 然而磁性纳米颗粒在麻醉学领域的应用仍处于初级阶段。

在麻醉学领域的应用方面, 磁性铁矿纳米颗粒被研究者发现可以与麻醉药物如罗哌卡因结合, 实现针对特定部位的麻醉效果<sup>[34]</sup>。此外, 铁氧化物纳米颗粒

还被应用于药物输送载体。Li 等<sup>[35]</sup>利用 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 与罗哌卡因结合制备了罗哌卡因相关的磁性纳米颗粒 (MNP/Ropiv), 研究了其通过大鼠踝关节静脉注射产生阻滞的可行性, 以及利用磁力吸引力的效果。结果显示, MNP/Ropiv 显著提高了大鼠的热痛阈。在带磁铁组的踝关节内, 罗哌卡因在踝关节组织中的浓度及踝关节组织与血浆中罗哌卡因浓度的比值均高于未带磁铁组。此外, 磁性纳米颗粒与罗哌卡因的组合使得罗哌卡因静脉注射剂量的临床安全剂量增加了超过 14 倍。另外, 研究者制备了一种新型的罗哌卡因纳米复合水凝胶药物, 该复合水凝胶基于磁性氧化铁、*N*-异丙基丙酰胺-甲基丙烯酸/罗哌卡因磁性纳米颗粒 (NIP-MAA/Rop MNPs)。这种复合水凝胶改善了磁性纳米颗粒的稳定性、半衰期和可控性, 同时保留了铁氧化物的磁性, 以避免因过度药物扩散而导致神经和心脏毒性。这些研究为临床罗哌卡因神经阻滞的应用提供了新的机遇。

然而, 由于这些纳米颗粒未经过生物相容性涂层处理, 无法避免其自身带来的细胞毒性效应<sup>[36,37]</sup>。为了解决这个问题, Ting 等<sup>[38]</sup>合成铁-金合金纳米颗粒 (iron-gold alloy nanoparticles), 并将麻醉药物利多卡因与之结合, 并用明胶涂层增加生物相容性, 形成了 FeAu@Gelatin-Lidocaine 纳米复合物。通过高频感应

波的作用,超顺磁性纳米颗粒产生热量,导致明胶涂层分解,并释放利多卡因。这种药物-纳米颗粒共轭物的生物相容性,在细胞存活率实验中发现,质量浓度为 $5\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 利多卡因条件下,细胞存活率为82%,表明没有明显的细胞毒性;在体内实验中发现,只有在受到高频感应波刺激时,利多卡因才会从FeAu@Gelatin-Lidocaine复合物释放。因此,FeAu@Gelatin-Lidocaine复合物可以通过超温疗法实现麻醉药物的控制释放,成为理想的局部麻醉给药选择。

综上所述,磁场响应大分子前药在生物医药领域的应用正在不断拓展,其中铁-金合金纳米颗粒的特殊性质使其成为一种有潜力的治疗载体,可以用于精确控制药物的释放,并在麻醉学领域提供新的研究方向。

## 2 展望与挑战

局部麻醉剂大分子前药在满足局部长效镇痛需求方面展现出良好的效果。大分子前药技术通过调整局部麻醉剂的物理化学性质提高麻醉效果和减少剂量,从而减轻药物毒性。利用局部麻醉剂大分子前药,可有效延长镇痛作用时间。局部麻醉剂大分子前药能实现靶向和可控释放,使麻醉药物在特定刺激后精准释放,增强效力,减少血液或周围区域的药物流失,降低毒性。局部麻醉剂大分子前药的释放速度快慢各有适用场景,临床使用并无绝对优劣。这些药物减缓药物代谢,减少药物浪费,确保更多药物到达目标区域。术中快速起效、精确控制维持时间和快速恢复至关重要。因此,长时间手术适宜使用持续释放型局部麻醉剂大分子前药,以达到有效麻醉和降低毒性的双重效果;短时手术则应选用能快速响应外部刺激、迅速释放药物的局部麻醉剂大分子前药,确保用药量最小化同时快速恢复正常状态。然而,使用局部麻醉剂大分子前药时需注意载体材料的代谢,载体材料本身可能引发炎症等不良反应。通过化学键连接的大分子前药通常具有更好的稳定性,但其生物降解性仍需进一步研究和改进,以确保药物完全消失且不对生物体产生不良影响。目前,可用的载体材料种类有限,主要借鉴其他领域的成熟材料,尽管有所帮助,但突破有限。将局部麻醉剂与其他创新技术结合的研究也不多见。另外一个重要方面是,在临床应用中,使用麻醉药物进行镇痛时,必须考虑其对运动神经的影响。当前的局部麻醉药物缺乏对感觉神经和运动神经的选择性阻滞作用,而用于止痛的麻醉药物通常不希望对运动神经产生影响,以免降低患者的生活质量。因此,开发具有感觉神经选择性的局部麻醉药物至关重要。然而,这一领域尚未取得突破,仍需深入研究,以充分挖掘其潜力。

总体来看,尽管局部麻醉剂大分子前药在某些方面取得了进展,但重大突破尚待实现。为应对市场和临床通过使用局部麻醉药物来快速镇痛的需求,还需在药物设计、新药配方、联合治疗及高级载体技术的应用上持续创新。

**作者贡献:** 姚佳星负责撰写及修改综述;刘自福负责修改指导;郑月钦提供选题、撰写思路,并全程指导。

**利益冲突:** 本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

## References

- [1] Levy N, Sturgess J, Mills P. "Pain as the fifth vital sign" and dependence on the "numerical pain scale" is being abandoned in the US: why? [J]. *Br J Anaesth*, 2018, 120: 435-438.
- [2] Balocco AL, Van Zundert PGE, Gan SS, et al. Extended release bupivacaine formulations for postoperative analgesia: an update [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31: 636-642.
- [3] Rwei AY, Sherburne RT, Zurakowski D, et al. Prolonged duration local anesthesia using liposomal bupivacaine combined with liposomal dexamethasone and dexmedetomidine [J]. *Anesth Analg*, 2018, 126: 1170-1175.
- [4] Weldon C, Ji TJ, Nguyen MT, et al. Nanoscale bupivacaine formulations to enhance the duration and safety of intravenous regional anesthesia [J]. *ACS Nano*, 2019, 13: 18-25.
- [5] Ekladios I, Colson YL, Grinstaff MW. Polymer-drug conjugate therapeutics: advances, insights and prospects [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18: 273-294.
- [6] Seidi F, Jenjob R, Crespy D. Designing smart polymer conjugates for controlled release of payloads [J]. *Chem Rev*, 2018, 118: 3965-4036.
- [7] Qin X, Li YS. Strategies to design and synthesize polymer-based stimuli-responsive drug-delivery nanosystems [J]. *Chembiochem*, 2020, 21: 1236-1253.
- [8] Zou JH, Yin ZH, Wang P, et al. Photosensitizer synergistic effects: D-A-D structured organic molecule with enhanced fluorescence and singlet oxygen quantum yield for photodynamic therapy [J]. *Chem Sci*, 2018, 9: 2188-2194.
- [9] Niiyama E, Uto K, Lee CM, et al. Alternating magnetic field-triggered switchable nanofiber mesh for cancer thermo-chemotherapy [J]. *Polymers (Basel)*, 2018, 10: 1018.
- [10] Xu LL, Yang Y, Mao YK, et al. Self-powerability in electrical stimulation drug delivery system [J]. *Adv Mater Technol*, 2022, 7: 2100055.
- [11] Fang ZZ, Shen YF, Gao DQ. Stimulus-responsive nanocarriers for targeted drug delivery [J]. *New J Chem*, 2021, 45: 4534-4544.
- [12] Yang YH, Wang Z, Peng Y, et al. A smart pH-sensitive delivery system for enhanced anticancer efficacy via paclitaxel endosomal escape [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 10.
- [13] Liu S, Ono RJ, Yang C, et al. Dual pH-responsive shell-cleavable

- polycarbonate micellar nanoparticles for *in vivo* anticancer drug delivery [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2018, 10: 19355-19364.
- [14] Bej R, Ghosh S. Glutathione triggered cascade degradation of an amphiphilic poly (disulfide)-drug conjugate and targeted release [J]. Bioconjug Chem, 2019, 30: 101-110.
- [15] Ma YC, Zhao YY, Bejjanki NK, et al. Nanoclustered cascaded enzymes for targeted tumor starvation and deoxygenation-activated chemotherapy without systemic toxicity [J]. ACS Nano, 2019, 13: 8890-8902.
- [16] Manzano M, Vallet-regí M. Mesoporous silica nanoparticles for drug delivery [J]. Adv Funct Mater, 2020, 30: 1902634.
- [17] Takahashi K, Nakagawa Y, Sato Y, et al. pH-responsive release of anesthetic lidocaine derivative QX-OH from mesoporous silica nanoparticles mediated by ester bonds [J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2022, 78: 103977.
- [18] Zhao WL, Yang J, Zhang YJ, et al. QX-OH/levobupivacaine: fixed-dose combination to provide a long-acting postoperative pain of knee surgery in rodents [J]. Eur J Pharm Sci, 2018, 111: 418-424.
- [19] Zaharudin NS, Isa EDM, Ahmad H, et al. Functionalized mesoporous silica nanoparticles templated by pyridinium ionic liquid for hydrophilic and hydrophobic drug release application [J]. J Saudi Chem Soc, 2020, 24: 289-302.
- [20] Zarinwall A, Waniek T, Saadat R, et al. Comprehensive characterization of APTES surface modifications of hydrous boehmite nanoparticles [J]. Langmuir, 2020, 37: 171-179.
- [21] Zhao C, Liu AD, Santamaria CM, et al. Polymer-tetrodotoxin conjugates to induce prolonged duration local anesthesia with minimal toxicity [J]. Nat Commun, 2019, 10: 2566.
- [22] Mehta M, Zhao C, Liu AD, et al. Prolonged retrobulbar local anesthesia of the cornea does not cause keratopathy in mice [J]. Transl Vis Sci Technol, 2022, 11: 33.
- [23] Danileviciene V, Zemaitiene R, Gintauskiene VM, et al. Corneal sub-basal nerve changes in patients with herpetic keratitis during acute phase and after 6 months [J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55: 214.
- [24] Zhang X, An L, Tian QW, et al. Tumor microenvironment-activated NIR-II reagents for tumor imaging and therapy [J]. J Mater Chem B, 2020, 8: 4738-4747.
- [25] Zhang X, Liang XL, Ma XT, et al. Highly stable near-infrared dye conjugated cerasomes for fluorescence imaging-guided synergistic chemo-photothermal therapy of colorectal cancer [J]. Biomater Sci, 2019, 7: 2873-2888.
- [26] Zhang Y, Zhang XB, Chen WW, et al. Self-assembled micelle responsive to quick NIR light irradiation for fast drug release and highly efficient cancer therapy [J]. J Control Release, 2021, 336: 469-479.
- [27] Liu Q, Tian JW, Tian Y, et al. Thiophene donor for NIR-II fluorescence imaging-guided photothermal/photodynamic/chemo combination therapy [J]. Acta Biomater, 2021, 127: 287-297.
- [28] Chu ZY, Chen H, Wang PS, et al. Phototherapy using a fluoroquinolone antibiotic drug to suppress tumor migration and proliferation and to enhance apoptosis [J]. ACS Nano, 2022, 16: 4917-4929.
- [29] Zhang W, Ji TJ, Li Y, et al. Light-triggered release of conventional local anesthetics from a macromolecular prodrug for on-demand local anesthesia [J]. Nat Commun, 2020, 11: 2323.
- [30] Rapp TL, Deforest CA. Targeting drug delivery with light: a highly focused approach [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 171: 94-107.
- [31] Park JH, Seo H, Kim DI, et al. Gold nanocage-incorporated poly ( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL) fibers for chemophotothermal synergistic cancer therapy [J]. Pharmaceutics, 2019, 11: 60.
- [32] Kim S, Moon MJ, Poilil Surendran S, et al. Biomedical applications of hyaluronic acid-based nanomaterials in hyperthermic cancer therapy [J]. Pharmaceutics, 2019, 11: 306.
- [33] Kandasamy G, Sudame A, Luthra T, et al. Functionalized hydrophilic superparamagnetic iron oxide nanoparticles for magnetic fluid hyperthermia application in liver cancer treatment [J]. ACS Omega, 2018, 3: 3991-4005.
- [34] Mantha VR, Nair HK, Venkataramanan R, et al. Nanoanesthesia: a novel, intravenous approach to ankle block in the rat by magnet-directed concentration of ropivacaine-associated nanoparticles [J]. Anesth Analg, 2014, 118: 1355-1362.
- [35] Li D, Deng MW, Yu ZY, et al. Biocompatible and stable GO-coated Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanocomposite: a robust drug delivery carrier for simultaneous tumor MR imaging and targeted therapy [J]. ACS Biomater Sci Eng, 2018, 4: 2143-2154.
- [36] Ribeiro LNM, Franz-Montan M, Alcântara ACS, et al. Hybrid nanofilms as topical anesthetics for pain-free procedures in dentistry [J]. Sci Rep, 2020, 10: 11341.
- [37] Wannaphatchaiyong S, Heng PWS, Suksaeree J, et al. Lidocaine loaded gelatin/gelatinized tapioca starch films for buccal delivery and the irritancy evaluation using chick chorioallantoic membrane [J]. Saudi Pharm J, 2019, 27: 1085-1095.
- [38] Ting CK, Dhawan U, Tseng CL, et al. Hyperthermia-induced controlled local anesthesia administration using gelatin-coated iron-gold alloy nanoparticles [J]. Pharmaceutics, 2020, 12: 1097.