

# 國立屏東科技大學

## 實驗動物疼痛評估指導原則

### 一、疼痛評估指導原則

在執行及設計動物實驗時，動物疼痛程度的評估對實驗者和動物福利保護者而言，一直是個最難以解決的問題。一般較為簡單而有意義的方法是評估實驗操作中動物疾病的發生率及死亡率，但是這樣的方法卻無法提供對於動物在進行實驗中所需承受疼痛的狀況。因此在 1985 年，由 Moron & Griffiths 建立了一套可作為依據的評估方法，此種方法用了 5 種資料來評估動物於實驗中所可能遭受的疼痛狀況，這 5 種資料包含有：體重、外觀、臨床症狀、先天性的行為及對刺激的反應等。

許多研究均顯示魚類就如同哺乳類一樣可以感覺疼痛，其疼痛的感覺由周邊到腦部主要是由 spinothalamic tract(身體脊髓丘腦)傳達到 trigeminal tract(腦部三叉神經)，而分子層面的研究顯示，當魚類接受各種的痛覺刺激後，不管是前、中、後腦的基因表現均有所改變，尤其以前腦的改變最多，這與哺乳類對疼痛感受的機制是很相似的。科學家甚至在魚類的腦中發現鴉片的受體(opiate and opioid receptors)。這一切均證明魚類有疼痛感受，而且這痛覺可以影響到牠們的腦部，而並不只是一種簡單反射(simple reflex)。魚類的疼痛可以由觀察牠們的行動改變及生理的反應來察覺，不同種的魚類對相同的疼痛刺激之反應也可能不同，以下的敘述及表格制定主要根據斑馬魚、鱒魚鯉魚及鮭魚等的研究，其他魚種則依其特性評估。

### 二、陸生動物疼痛常見症狀：

- 01.不清理皮毛（皮毛粗糙無光澤）。
- 02.食物及水分攝取量下降、尿液及糞便量減少。
- 03.對人類觸碰的物理性反應異常(退縮、跛行、異常攻擊性、尖叫、夾緊腹部、脈搏和呼吸次數上升)。
- 04.體重下降(原體重之 20-25%)、生長停滯(增重遲緩)、或體質改變(惡病質 cachexia)。
- 05.脫水。
- 06.體溫異常(上升或下降)。
- 07.脈搏和呼吸異常(上升或下降)。
- 08.磨牙(常見於兔子及大型經濟動物)、流汗(馬)。
- 09.自我攻擊、自我傷害疼痛部位。
- 10.疼痛部位之炎症反應。
- 11.懼光。
- 12.嘔吐或下痢。
- 13.器官衰竭之具體證據(血液生化、超音波、生檢、肉眼病變等)。

備註：[國立屏東科技大學-豬疼痛評估紀錄表](#)

三、常用實驗動物的疼痛程度評估：

小鼠疼痛程度評估表(附件-[國立屏東科技大學-大小鼠疼痛評估紀錄表](#))

	評估項目	輕微疼痛	中度疼痛	嚴重疼痛
體重	*體重	*體重減少原體重的10%以下	*體重減少原體重的10-25%	*體重減少原體重的25%以上
外觀	*身體姿勢 *毛髮豎起情形	*短暫的拱背，特別是在投藥後 *部分毛髮豎起	*間歇性拱背 *明顯皮毛粗糙	*持續性的拱背 *明顯皮毛粗糙，並伴隨其他症狀如拱背、遲鈍反應及行為
臨床症狀	*呼吸 *流涎 *震顫 *痙攣  *沉鬱.臥倒	*正常  *短暫的 *短暫的 *無  *無	*間歇性的呼吸異常 *間歇性的弄濕下顎附近的皮毛 *間歇性的 *間歇性的（每次10分鐘以下）  *短暫的（1小時以下）	*持續性的呼吸困難 *持續性弄濕下顎附近的皮毛 *持續性的 *持續性的(若每次超過10分鐘以上，則建議安樂死) *持續超過1小時以上（若每次超過3小時以上，則建議安樂死）
無刺激時一般行為	*活力 *社會化行為	*活力輕微下降 *與群體有對等的互動	*活力明顯下降 *與群體的互動較少	*持續睡民，或無法行動 *沒有任何的互動
對刺激的反應	*受刺激時行為反應	*變化不大，輕微出現沉鬱/興奮反應，仍有警覺性。	*受刺激時會有較少的反應(如:被人捉拿),或明顯出現沉鬱/興奮反應，仍有警覺性	*對刺激或外部行為無任何的反應

			。	
--	--	--	---	--

大鼠疼痛程度評估表(附件-[國立屏東科技大學-大小鼠疼痛評估紀錄表](#))

	評估項目	輕微疼痛	中度疼痛	嚴重疼痛
體重 (不包含暫時性體重減輕)	*體重 *食物/飲水消耗	*體重減少原體重的10%以下 *72小時內僅攝食正常量的40-75%	*體重減少原體重的 10-25% *72小時內攝食低於正常量的40% 以下	*體重減少原體重的25%以上 *7天內攝食低於正常量的40%，或食慾不振超過72小時
外觀	*身體姿勢 *毛髮豎起情形	*短暫的拱背，特別是在投藥後 *部分毛髮豎起	*間歇性拱背 *明顯皮毛粗糙	*持續性的拱背 *明顯皮毛粗糙，並伴隨其他症狀如拱背、遲鈍反應及行為
臨床症狀	*呼吸 *流涎 *震顫 *痙攣 *沉鬱.臥倒	*正常 *短暫的 *短暫的 *無 *無	*間歇性的呼吸異常 *間歇性的弄濕下顎附近的皮毛 *間歇性的 *間歇性的（每次10分鐘以下） *短暫的（1小時以下）	*持續性的呼吸困難 *持續性弄濕下顎附近的皮毛 *持續性的 *持續性的(若每次超過10分鐘以上，則建議安樂死) *持續超過1小時以上（若每次超過3小時以上，則建議安樂死）
無刺激時一般行為	*社會化行為	*與群體有對等的互動	*與群體的互動較少	*沒有任何的互動

對刺激的反 應	*受刺激時行 為反應	*變化不大	*受刺激時會有 較少任何的反 應 (如：被人捉拿 )	*對刺激或外部 行為無任何的反 應
------------	---------------	-------	--	-------------------------

天竺鼠疼痛程度評估表

	評估項目	輕微疼痛	中度疼痛	嚴重疼痛
體重	*體重 *食物/飲水消耗	*體重減少原體重的10%以下 *72小時內攝食正常量的40-75%	*體重減少原體重的10-25% *72小時內攝食低於正常量的40%以下	*體重減少原體重的25%以上 *7天內攝食低於正常量的40%以下，或食慾不振超過72小時
外觀	*皮毛狀況 *身體姿勢	*局部掉毛 *短暫的拱背，特別是在投藥後	*明顯皮毛粗糙，脫毛 *間歇性的拱背	*明顯皮毛粗糙，並伴隨其他症狀如拱背、遲鈍反應及行為 *持續性的拱背
臨床症狀	*呼吸 *流涎 *震顫 *痙攣 *沉鬱.臥倒	*正常 *短暫的  *短暫的（特別是在處理動物的時候）  *無 *無	*間歇性的呼吸異常 *間歇性的弄濕下顎附近的皮毛 *間歇性 *間歇性（每次10分鐘以下） *短暫的（1小時以下）	*持續性的呼吸困難 *持續性的弄濕下顎附近的皮毛 *持續性的 *持續性的（若每次痙攣超過10分鐘以上，則建議安樂死） *持續1小時以上（若每次超過3小時，則建議安樂死）
無刺激時一般行為	*社會化行為 *發聲狀況	*與群體有對等的互動 *發出正常音頻的叫聲	*與群體的互動較少 *受刺激的時候發出間歇性的、悲傷的、沉鬱的叫聲	*沒有任何的互動行為 *發出悲傷的、沉鬱的叫聲，亦可能完全不叫
對刺激的反應	*受刺激時行為反應	*壓抑，但受刺激時還有正常行為反應	*受刺激時亦壓抑行為反應	*對刺激或外部行為無任何反應

#### 四、疼痛程度評估及止痛計畫：

依據實驗動物疼痛程度評估表內之評估項目，對疼痛程度給分並進行分數加總執行止痛計畫，必要時考慮給予安樂死。

##### 實驗鼠止痛計畫

項目	正常	輕微疼痛	中度疼痛	重度疼痛
疼痛程度給分	0分	1分	2分	4分
	0-4	5-9	10-14	15-20
分數加總 止痛計畫	無	提供止痛藥品，每24小時重新評估動物狀態	提供止痛藥品，每8-12小時重新評估動物狀態。連續3次此區分數，考慮給予安樂死。	提供止痛藥品，若4小時內無法緩解動物疼痛，考慮給予安樂死。

註：若單一項目達4分，應立即啟動止痛計畫。

五、各種實驗可能造成的陸生動物疼痛、緊迫及臨床症狀分類：

疼痛及緊迫分類	動物操作	臨床症狀
B.不引起不適或緊迫	僅單純養於人為的飼育環境，無實驗進行	無不良反應
C.極小的不適或緊迫，不需用藥緩解	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.注射(靜脈.皮下.肌肉.腹腔)、口服</li> <li>2.採血(不包含眼窩採血等動物需鎮靜之方法)</li> <li>3.短時間禁食或禁水</li> <li>4.完整的麻醉</li> <li>5.被核准的安樂死方法</li> </ol>	無不良反應
D1.短時間的輕微緊迫或疼痛，需給予適當的藥物緩解	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.麻醉中插管</li> <li>2.全身麻醉下進行次要存活性手術</li> <li>3.全身麻醉下進行非存活性手術</li> <li>4.暴露於不致命性的藥物或化學物下，未對動物造成顯著的物理性變化</li> </ol>	動物應無自殘、食慾不振、脫水及過動現象，但休息或睡眠時間增加，喊叫次數增加，攻擊性/防禦性行為增加，或社會化行為退縮及自我孤立
D2.中等至嚴重程度的緊迫或疼痛，需給予適當的藥物緩解	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.在全身麻醉下進行主要存活性手術</li> <li>2.長時間的物理性保定</li> <li>3.誘導行為上的緊迫，如：剝奪母親照顧、侵略性行為、掠奪者/誘餌之相互作用</li> <li>4.誘導解剖學或物理學異常造成的疼痛或緊迫輻射性病痛</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.行為異常</li> <li>2.不整理皮毛</li> <li>3.脫水</li> <li>4.不正常的喊叫</li> <li>5.長時間的食慾不振</li> <li>6.循環系統之瓦解</li> <li>7.極度倦怠或不願移動</li> </ol>
E.對神智清醒、未麻醉的動物,造成劇烈疼痛且接近或超過疼痛極限，無法以藥物或其他方式緩解(這些實驗需經 IACUC 及獸醫人員謹慎監督)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.毒性試驗、微生物試驗或腫瘤試驗於不做治療下導致動物重病或瀕死</li> <li>2.使用藥物或化學物嚴重損害動物生理系統而造成動物死亡、劇烈疼痛或極度緊迫</li> <li>3.未麻醉情形下使用麻痺或肌肉鬆弛劑</li> <li>4.燒燙傷或大規模皮膚創傷</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.自我孤立</li> <li>2.社會化行為嚴重退縮</li> <li>3.休息或睡眠增加</li> <li>4.嚴重的食慾不振</li> <li>5.動物外表的顯著改變</li> <li>6.極度倦怠</li> <li>7.垂死</li> </ol>

	<p>5.任何會造成接近疼痛閾值且無法以止痛劑解除該疼痛的操作步驟（如：關節炎模式、眼睛/皮膚刺激性試驗、強烈炎症反應模式、視覺剝奪、電擊/加熱試驗...等）</p> <p>6.未經 IACUC 核准的安樂死方法</p>	
--	--	--

**存活性手術分類說明：**

**多重存活性手術(Multiple Survival Surgeries)：**存活性手術包括主要存活性手術及次要存活性手術，若在單一動物個體上進行二次或二次以上、同一次麻醉狀態下進行二種或二種以上之存活性手術操作即為多重存活性手術。

**主要存活性手術(Major Survival Surgeries)：**具侵入性且曝露體腔於外，造成身體或生理功能損害，或牽涉到大規模組織剝離或切斷。

**次要存活性手術(Minor Survival Surgeries)：**不會曝露體腔，而且不會或僅會導致輕微的生理損害。



## 六、對應疼痛分類表的止痛藥品使用：

### 1. 小鼠

輕度疼痛或緊迫 (對應疼痛等級 D1)	中度疼痛或緊迫 (對應疼痛等級 D1、D2)	重度疼痛或緊迫 (對應疼痛等級 D2、E)
局部麻醉劑 Lidocaine	局部麻醉劑 Lidocaine/ Bupivacaine (與全身性止痛合併使用)	局部麻醉劑 Lidocaine/ Bupivacaine (與全身性止痛合併使用)
Butorphanol 1–2 mg/kg, SC, once	Buprenorphine 0.05–0.1 mg/kg, SC, q 8–12 h	Buprenorphine* 0.05–0.1 mg/kg, SC, q 8–12 h
Ketoprofen 2–5 mg/kg, SC, once	Ketoprofen 2–5 mg/kg, SC, q 24 h	Ketoprofen# 2–5 mg/kg, SC, q 24 h
		Morphine 2–5 mg/kg, SC, q 2–4 h

### 2. 大鼠

輕度疼痛或緊迫 (對應疼痛等級 D1)	中度疼痛或緊迫 (對應疼痛等級 D1、D2)	重度疼痛或緊迫 (對應疼痛等級 D2、E)
局部麻醉劑 Lidocaine/ Lidocaine/	局部麻醉劑 Lidocaine/ Bupivacaine (與全身性止痛合併使用)	局部麻醉劑 Lidocaine/ Bupivacaine (與全身性止痛合併使用)
Butorphanol 2 mg/kg, SC, once	Buprenorphine 0.05 mg/kg, SC, q 6–12 h	Buprenorphine* 0.05 mg/kg, SC, q 6–8 h
Ketoprofen ≤3 mg/kg, SC, once	Ketoprofen ≤3 mg/kg, SC, q 24 h	Ketoprofen# ≤3 mg/kg, SC, q 24 h

Meloxicam 1 mg/kg, SC, once	Meloxicam 1–2 mg/kg, SC, q 24 h	Meloxicam# 1–2 mg/kg, SC, q 24 h
		Morphine 2.5–10 mg/kg, SC, q 2–4 h

3.倉鼠、沙鼠與天竺鼠最常用的止痛藥 Buprenorphine 0.01-0.05mg/kg, SC, q 8 h。

嚴重疼痛或緊迫時，合併不同種類止痛藥比只用單一藥物效果更佳，例如合併使用鴉片類藥物與非類固醇類消炎藥：Buprenorphine\* + Ketoprofen #或 Buprenorphine\* +Meloxicam#。

(參考文獻：Dennis F Kohn et al. (2007) Guidelines for the Assessment and Management of Pain in Rodents and Rabbits. Journal of the American Association for Laboratory Animal Science Vol 46, No 2, 97–108)

以上資料來源：行政院農業委員會 實驗動物照護及使用指引(1070622 訂定)

七、疼痛強度之藥物處理：

#### 依據疼痛強度之藥物處理

疼痛強度	止痛方式
低	1. 單一止痛劑的治療 2. 非類固醇消炎劑 (NSAIDs) 局部麻醉劑浸潤、類鴉片混合型作用劑-拮抗劑 (如 butorphanol, buprenorphine)
中	1. 評估整合止痛 (multimodal analgesia) 模式 2. 非類固醇消炎劑合併局部麻醉劑、類鴉片混合型作用劑-拮抗劑如 buprenorphine )Tramadol、 $\alpha_2$ -agonists、NMDA antagonists
高	1. 建議整合止痛模式 2. $\mu$ -類鴉片作用劑 (如 morphine, hydromorphone, fentanyl, methadone), 合併使用一至二種下列藥物：非類固醇消炎劑、局部麻醉劑、 $\alpha_2$ -agonists、NMDA antagonists、抗痙攣劑 3. 進階治療方式：硬膜外止痛 (epidural analgesia)

資料來源：實驗動物管理與使用指南(99年版)