

【IACUC 參考資料】疼痛評估及對應的止痛藥品

摘錄自 111 年 01 月 18 日依 AVMA 2020 修訂之指引附件二

一、動物疼痛症狀通則：

1. 陸生動物疼痛常見症狀：

- 不清理皮毛（皮毛粗糙無光澤）。
- 食物及水分攝取量下降、尿液及糞便量減少。
- 對人類觸碰的物理性反應異常(退縮、異常攻擊性、尖叫)。
- 姿勢的改變(拱背、縮腹、肢體彎曲等)。
- 行動改變(跛行、起身困難、活動力減少、步態僵硬等)。
- 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)。
- 脫水。
- 體溫異常(上升或下降)。
- 脈搏和呼吸異常(上升或下降)。
- 磨牙(常見於兔子及大型經濟動物)、流汗(馬)。
- 自我攻擊、自我傷害疼痛部位。
- 疼痛部位之炎症反應。
- 畏/懼光。
- 嘔吐或下痢。
- 器官衰竭之具體證據(血液生化、超音波、生檢、肉眼病變等)。

2. 魚類疼痛時常見之症狀：

- 游動/活動減慢(鱒魚、斑馬魚、鯉魚、鮭魚等大多數的魚類)。
- 拒食(鱒魚、鮭魚)。
- 鰓的通氣量上升許多、鰓蓋加速活動(鱒魚、斑馬魚)。
- 血液中皮質酮(cortisol)量增加(鱒魚、斑馬魚)。
- 尾部異常擺動(tail beating) (斑馬魚)。
- 在魚缸底部來回滾動(鯉魚、彩虹鱒魚)。
- 摩擦疼痛部位(彩虹鱒魚、金魚)。
- 游動時出現各種保護性的動作如防禦、照護、摩擦或用嘴輕觸傷部等(鱒魚、斑馬魚、鯉魚、鮭魚、金魚等大多數的魚類)。

二、各種實驗可能造成的動物疼痛、緊迫及臨床症狀分類：

1. 陸生動物：

疼痛及緊迫分類	動物操作	臨床症狀
B.不引起不適或緊迫	<ol style="list-style-type: none"> 1.例行性飼養，無實驗進行 2.單純觀察動物在野外的行為，無干擾該動物或影響其環境 3.物理性保定和預防性的醫療(如疫苗接種) 	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"> 1.抓取，稱重或運輸動物（無壓力狀態下短距離的運輸） 2.注射(靜脈.皮下.肌肉.腹腔)及口服無刺激性物質 3.採血（不包含眼窩採血等動物需鎮靜之方法） 4.淺表血管導管穿入手術 5.死後體液或組織收集 6.動物紋身 7.齧齒類動物的耳朵打孔 8.例行性體檢 9.實驗動物行為的觀察 10.不會導致疼痛和/或臨床症狀的研究 11.短時間禁食或禁水 12.常規農牧業程序 13.觀察研究與陷阱（陷阱必須提供足夠的庇護所/食物，並經常檢查以確保生存） 14.完整的全身麻醉 15. AVMA 認可的人道安樂死程序 	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"> 1.存在潛在的壓力運輸，該動物需給予鎮靜劑 2.麻醉中插管 3.全身麻醉下進行次要存活性手術 4.全身麻醉下進行非存活性手術 5.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 6.麻醉下眼窩採血 7.對 21 日齡以上的小鼠進行尾巴採檢 8.在血管暴露狀況下植入導管 9.在麻醉下放血和/或進行灌流 10.使用弗氏完全佐劑。 11.非手術前必要之限食及限水 	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

<p>D2. 中等至嚴重程度的緊迫或疼痛，需給予適當的藥物緩解</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 在全身麻醉下進行主要存活性手術 2. 長時間的物理性保定 3. 基因工程導致疼痛，該疼痛可以被緩解 4. 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 5. 任何流程導致明顯的疼痛，不適或不舒服，但可以施以止痛物予以緩解，如減少食慾/活動、觸摸引起不良反應、開放性皮膚病變、膿腫、跛行、結膜炎、角膜浮腫或畏光 6. 誘導解剖學或物理學異常造成的疼痛或緊迫輻射性病痛 7. 藥物或化學物損害動物體的生理系統 8. 無法即刻逃脫之刺激性的電擊 9. 有意識的癱瘓或無法行動的動物 10. 眼睛和皮膚刺激性測試所引起的疼痛，該疼痛可以被緩解 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 行為異常 2. 不整理皮毛 3. 脫水 4. 不正常的喊叫 5. 長時間的食慾不振 6. 循環系統之瓦解 7. 極度倦怠或不願移動 8. 中等至嚴重程度的局部或全身性感染
<p>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 及獸醫師謹慎監督）</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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 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 3. 未麻醉情形下使用麻痺或肌肉鬆弛劑 4. 燒燙傷或大規模皮膚創傷 5. 放射線所造成疾病 6. 實驗性誘發疾病，包括代謝干擾和營養性疾病或接觸會引起疾病有毒物質 7. 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） 8. 突變或患有慢性疼痛的疾病，且無法用止痛藥或適當處置緩解 9. 超出常規術前必要之限食及限水且對動物產生壓力 10. 施加有害刺激（例如電擊）且動物完全無法避免或逃脫 11. 僅使用麻痺藥物做長時間固定（沒有使用麻醉藥） 12. 暴露於異常或極端環境中情況 13. 非實驗程序引起的痛苦精神病樣行為 14. 導致同籠伴侶或自己受傷的行為或測試 15. 允許無任何照護而引起動物的死亡之研究 16. 允許測試項目為疼痛或緊迫的研究（如未經治療就戒斷成癮的藥物或疼痛研究） 17. 未經 AVMA 認可的安樂死方法 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 自我孤立 2. 社會化行為嚴重退縮 3. 休息或睡眠增加 4. 嚴重的食慾不振 5. 動物外表的顯著改變 6. 極度倦怠 7. 垂死

2. 水生動物 - 魚類：

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.不引起不適或緊迫	僅單純撈取及放回、飼育、交配、產蛋等及早期的胚胎研究(<7dpf)	無不良反應
D.極小的不適或緊迫，需事先用藥麻醉或緩解措施	<ol style="list-style-type: none"> 1.剪魚鰭 2.尾鰭植入標示用的 chip、tag、elastomer 或上色 3.人工取出魚卵/精子 4.各種手術包括(眼窩注射、腹腔注射、刮取鱗片、皮膚及鰓做病理檢查等) 5.其他需要手術後恢復及暫時特殊照料的實驗步驟 	可能導致輕微出血，但無不良反應、半天內就能恢復的手術
E.中等至嚴重程度的緊迫或疼痛，需事先麻醉並給予適當的後續處理	<ol style="list-style-type: none"> 1.化學性誘變處理(如ENU處理) 2.切除/凍傷小部分心臟 	需要較長時間的恢復的手術並可能導致魚隻不適甚至死亡

中央主管機關對於動物在實驗進行中所需承受的疼痛、緊迫、持續性傷害等等作了一些規範，並希望實驗者可以在對動物產生最小的傷害之下得到所需的實驗數值，而實驗者亦需瞭解動物的疼痛狀況會由輕微逐漸變為中等，中等程度亦有可能會變為嚴重程度，因此制定一個依據來減低對實驗動物可能造成的傷害。附錄 1-1 列出常用實驗動物的疼痛程度評估資料，藉由臨床上動物觀察來判定動物所處的狀況，並搭配附錄 1-2 進行疼痛程度評估及止痛計畫。

附錄 1-1 常用實驗動物的疼痛程度評估

(一) 大鼠疼痛程度評估表

	評估項目	輕微疼痛	中度疼痛	嚴重疼痛
體重 (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	*受刺激時會有較少的反應（如：被人捉拿）	*對刺激或外部行為無任何的反應

(二) 小鼠疼痛程度評估表

	評估項目	輕微疼痛	中度疼痛	嚴重疼痛
體重	*體重	*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	*持續睡眠，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

(三) 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45-75%	*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) 兔子疼痛程度評估表

	評估項目	輕微程度	中等程度	嚴重程度
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，或食慾不振超過48小時	*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	*正常 *短暫的拱背，特別是在投藥後	*皮毛無光澤，較少整理毛髮 *間歇性的拱背	*明顯皮毛粗糙，完全不整理毛髮，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 *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（30分鐘以下）	*持續性呼吸困難 *持續性的弄濕下顎附近的皮毛 *持續性 *持續性（若每次超過10分鐘以上，則建議安樂死） *持續30分鐘以上（若每次超過1小時以上，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	*與群體的互動較少	*沒有任何的互動行為 *發出類似悲傷痛苦的叫聲
對刺激的反應	*受刺激時行為反應	*正常反應	*受刺激時亦壓抑行為反應	*對刺激或外部行為無任何反應

(五) 魚類疼痛程度評估表

評估項目	輕度疼痛	中度疼痛	重度疼痛
外觀	無異常	鱗片掉落、出現斑點、輕微出血、輕微嘔吐	身體潰瘍、傷口裸露、極端瘦弱、靜置魚缸底
呼吸(鰓蓋開關)	有規律	時有時無規律	完全無規律非常快或停止，
進食(胃口)	無異常	減少攝取食物	無法攝食
游動	正常	緩慢、不平衡或其他異常游動	非常異常或甚至靜止
臨床症狀	不引起不適或緊迫	極小的不適或緊迫，需事先用藥麻醉或緩解措施)	中、重程度的緊迫或疼痛，需事先麻醉並給予適當的後續處理
動物操作	僅單純撈取及放回、飼育、交配、產蛋等及早期的胚胎研究(<7dpf)	<ol style="list-style-type: none"> 1.剪魚鰭 2.尾鰭植入標示用的 chip、tag、elastomer 或上色 3.人工取出魚卵/精子 4.各種手術包括(眼窩注射注射、腹腔注射、刮取鱗片、皮膚及鰓做病理檢查等) 5.其他需要手術後恢復及暫時特殊照料的實驗步驟 	<ol style="list-style-type: none"> 1.化學性誘變處理(如ENU處理) 2.切除/凍傷小部分心臟 3. 重度感染

(參考文獻 Westerfield, M. (2007) THE ZEBRAFISH BOOK, 5th Edition; A guide for the laboratory use of zebrafish (Danio rerio), Eugene, University of Oregon Press. Paperback. [\(4th Edition available online\)](#))

附錄 1-2 疼痛程度評估及止痛計畫表

一、實驗鼠與兔止痛計畫

依據附錄 1-1，5 種評估項目進行疼痛程度給分

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
分數加總	0-4	5-9	10-14	15-20
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。

二、止痛藥品使用(對應更新的疼痛分類表)

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 1-3 mg/kg, Percutaneously, duration 30-60 minutes	局部麻醉劑 Lidocaine/ Bupivacaine 2 mg/kg (1-3 drops), duration 2-4 hours (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
Carprofen 5 mg/kg, SC, once	Carprofen 5 mg/kg, SC, q 24 h	Carprofen # 5 mg/kg, SC, q 24 h
Meloxicam 5 mg/kg, SC, PO, once	Meloxicam 5 mg/kg, SC, q 24 h	Meloxicam# 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/ 1-3 mg/kg, Percutaneously, duration 30-60 minutes	局部麻醉劑 Lidocaine/ Bupivacaine 2 mg/kg (1-3 drops), duration 2-4 hours (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
Carprofen 5 mg/kg, SC, once	Carprofen 5 mg/kg, SC, q 24 h	Carprofen # 5 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. 天竺鼠

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/ 4 mg/kg (do not exceed 7 mg/kg total dose), Percutaneously, duration 30-60 minutes	局部麻醉劑 Lidocaine/ Bupivacaine 2 mg/kg (1-3 drops), duration 4-8 hours (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 8-12 h	Buprenorphine* 0.05 mg/kg, SC, q 8-12 h
Ketoprofen 1 mg/kg, SC, once	Ketoprofen 1 mg/kg, SC, q 12-24 h	Ketoprofen# 1 mg/kg, SC, q 12-24 h
Carprofen 4 mg/kg, SC, once	Carprofen 4 mg/kg, SC, q 24 h	Carprofen # 4 mg/kg, SC, q 24 h
Meloxicam 0.5 mg/kg, PO, once	Meloxicam 0.1-0.3 mg/kg, SC, q 24 h	Meloxicam# 0.1-0.3 mg/kg, SC, q 24 h
		Morphine 2-10 mg/kg, SC, q 2-4 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#。

4. 兔

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 < 2 mg/kg, Percutaneously, duration 30-60 minutes / Bupivacaine < 2 mg/kg (1-3 drops), duration 2-4 hours	局部麻醉劑 Bupivacaine (與全身性止痛合併使用)	局部麻醉劑 Bupivacaine (與全身性止痛合併使用)
Ketoprofen 3 mg/kg, SC, once	Buprenorphine 0.01-0.05 mg/kg, SC,IM,IV, q 6-12 h	Buprenorphine 0.05 mg/kg, SC,IM,IV, q 6-12 h
Butorphanol 0.1-0.5 mg/kg, IM,IV, q 4 h	Butorphanol 0.1-0.5 mg/kg, IM,IV, q 4 h	Morphine 2-5 mg/kg, SC, q 2-4 h
Carprofen 4.0 mg/kg, SC, 1.5 mg/kg, PO, once	Carprofen 4.0 mg/kg, SC, q 24 h 1.5 mg/kg, PO, q 12 h	Fentanyl patch 25µg/h Transdermal q 72 h
Meloxicam 0.2-0.3 mg/kg, SC, PO, once	Meloxicam 0.3-1.5 mg/kg, PO, q 24 h	

參考文獻：

1. 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)
2. Fish, R.E. et al. Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals. 2nd Edition. 2008. Elsevier Inc.
3. Formulary for Laboratory Animals, 3rd Ed. 2005.