

國立中央大學實驗動物照護及使用委員會(IACUC)

實驗動物使用麻醉劑和止痛劑的規範

1. 目的:

麻醉劑和止痛劑等動物用藥廣泛使用於實驗動物，為遵循 3R 理念-精緻化，使研究者了解麻醉劑和止痛劑等動物用藥的使用時機，特定此規範。

2. 規範內容:

2.1 什麼是麻醉劑?(What is Anesthesia?)

麻醉是造成動物失去知覺(unconsciousness)的一種狀態。麻醉的三個部分是止痛、失憶和不能動。有些藥物可能單獨使用就能完成以上三種作用，有些藥物只有鎮靜或止痛作用，要完成麻醉則必須和其他藥物一併使用。

類南美箭毒的骨骼肌鬆弛劑或神經肌肉的抑制劑(*succinylcholine*, *decamethonium*, *curare*, *gallamine*, *pancuronium*)都不是麻醉劑而且沒有止痛效果。通常和全身性麻醉劑一起使用。

2.2 麻醉的分期(Stages of Anesthesia)

2.2.1 第一期 導入期(induction):常見興奮和掙扎。通常伴隨著腎上腺素釋出導致呼吸速率和心跳速率上升。

2.2.2 第二期 極度興奮期(delirium):知覺開始喪失。對一般的刺激有誇大的反應。可能嘔吐。屏息可能發生。可能自殘。

2.2.3 第三期 全身麻醉期(general):

2.2.3.1 第一階段-輕度麻醉:大部分的反射仍然存在。

2.2.3.2 第二階段-中度麻醉:大部分的外科都在此階段進行。肌肉放鬆。大部分的反射消失。

2.2.3.3 第三階段-深度麻醉:肋間肌放鬆。要維持呼吸的能力已喪失。瞳孔對光的反射可能減弱或消失。

2.2.3.4 第四階段-重度麻醉:所有肌肉包括橫膈膜和肋間肌都呈現麻痺狀態。

2.2.4 不可逆麻醉期(irreversible):呼吸中止、循環系統崩潰、動物在 1-5 分鐘內死亡。

2.3 麻醉恢復期(Stages of Anesthetic Recovery)

2.3.1 恢復期第四期(Recovery Stage 4):動物處於無意識或半意識狀態且呈現半邊偃臥方式。某些反射仍然微弱或喪失。動物的監控必須緊密直到這些恢復期(共四期)結束為止。在第四期的動物，標準的程序是至少每 2 小時評估動物的體溫、心跳、心律、脈搏、呼吸速率和動作、微血管重

復充填的時間和脫水的階段。另外，外科手術的狀況必須監控且當動物呈現半意識狀態時要給予止痛劑。

- 2.3.2 恢復期第三期(Recovery Stage 3):動物處於有意識狀態且所有反射都存在。但可能無法控制身體的姿勢。吞嚥反射存在且可以將氣管插管移除。監控計畫如前述，時間改為 8-12 小時一次。止痛劑持續施打。
- 2.3.3 恢復期第二期(Recovery Stage 2):動物可以維持正立的姿勢且能夠站或移動。但仍表現出鎮靜、運動失調、低溫或脫水。監控計畫如前述，增加姿勢、活動力、食物和水的消耗，至少每 12 小時監控一次。
- 2.3.4 恢復期第一期(Recovery Stage 1):所有功能都正常除非被實驗程序直接改變。監控計畫仍維持每 12 小時監控一次。當沒有臨床問題或疼痛現象或不舒服或挫折感等現象時，術後照護計畫隨即展開。

2.4 手術過程中和麻醉劑的紀錄

- 2.4.1 不管是因動物種類或實驗過程的複雜性而有所不同，所需要的監控至少應該包括：
 - 3.4.1.1 術前的評估。
 - 3.4.1.2 適當的麻醉深度和穩定性監控。
 - 3.4.1.3 液體的補充、外部的熱源或通風設備的支援。
 - 3.4.1.4 麻醉恢復期間的監控和支援。
 - 3.4.1.5 術後監控。
- 2.4.2 麻醉中動物監控的建議事項：
 - 3.4.2.1 循環系統(Circulation):為了保證血流對組織是適當的。
方法:心跳、周圍組織脈搏的脈動、ECG、心搏的聽診、非侵入性或侵入性的血壓監控。
 - 3.4.2.2 和氧作用(Oxygenation):為了保證在動物體內的動脈血氧濃度是適當的。
方法:黏膜顏色和CRT的觀察,脈搏血氧定量法,血內氣體分析。
 - 3.4.2.3 呼氣(Ventilation):為了保證動物的呼吸是適當的維持。
方法:呼吸速率、胸壁動作或呼吸袋動作的觀察(假如動物能自主呼吸),呼吸聲的聽診,呼吸的監控,血內氣體監控。

2.5 什麼是止痛劑?(What is Analgesia)

止痛劑的作用在於減輕疼痛。疼痛的定義是一種不愉快的感覺及情緒經驗，並且與急性的或潛在的組織傷害有關聯。在動物，對疼痛的評估是困難的，因為動物無法將其經驗進行直接溝通。因此取而代之的是疼痛的表現。因為當動物處在疼痛狀態要決定是困難的，依照動物福祉的規範當動物處於實驗過程或狀況下可能引起疼痛時，必須給予止痛劑。相反的，在缺乏證據的情況下，一般認為在人類會引起疼痛的情形，在動物也會引起疼痛。如果止痛劑能夠提前

(preemptively)給予動物的話是最好的，或是在疼痛產生前而不是等到疼痛發生時。

2.6 藥物的選擇(Drug Selection)

2.6.1 氣體麻醉劑(inhalation Anesthetics)

在安全上和效能上皆優於注射型麻醉劑。容易調節麻醉深度。是由呼氣來排出體外，因較少依賴藥物代謝物移除，所以藥物中毒的機會比較少。投予吸入型麻醉劑常立即起麻醉效果，它的劑量會因動物種類不同而異。缺點是麻醉機費用不便宜，對操作人員有危險性。所有吸入型麻醉劑皆為揮發性液體，容易點燃，長期吸入有害身體，需注意儲藏，不能儲存在動物室。

2.6.2 氣體的藥劑

藥物	MAC	反應	毒性	評語
Methoxyflurane	0.2	慢	腎毒性的	有好的麻醉效果，但有明顯的代謝活動，有抑制呼吸的作用，心跳的抑制。目前 isoflurane 取代。
Isoflurane	1.5	快	無	呼吸抑制和心血管抑制。
Enflurane	2.0	快	無	心肺抑制和輕微呼吸抑制
CO2	50-70	非常快	大腦缺氧	可當短暫實驗過程的麻醉劑和充當安樂死藥劑。具有抗感受傷害的作用 (antinociceptive activity)和在缺氧前失去意識的作用。因為動物在失去意識後死亡很快(1-2 分鐘內)，然而當曝露在新鮮空氣時醒的也快，所以必須小心監控和動作要快。如剪耳號、眼窩採血和剪尾。對人員的傷害很小，可以在實驗室或動物房使用。
MAC:50%動物被麻醉時，所需要的藥物%。揮發性氣體麻醉劑一般設定在 1.2 倍 MAC。在誘導期一般設為 2-3 倍 MAC。				

2.6.3 注射型麻醉劑、止痛劑和鎮靜劑

2.6.3.1 Pentobarbital:通常只當作單純的麻醉藥。當靜脈注射時，約 50-70%的劑量會被注入。幾分鐘後，動物將失去意識，可能有短暫的興奮。當頷肌張力放鬆時，動物應該可以進行插管。當腹腔注射時，所有劑量都能夠注入，當動物腳趾反射消失時，即能進行手術。麻醉約可持續 45-120 分鐘。當需要補強時，必須注意不要過量。

請注意:因為 barbiturates 的酸性特性,所以在腹腔注射或靜脈注射位置滲漏時(可以在注射過程看到腫脹),會引起刺激反應。在血管周圍會引起明顯的組織壞死和皮膚腐壞。當 barbiturate 滲漏時,最好的方法是在滲漏部位用滅菌的生理食鹽水長期灌注,有人建議可以加入 2%的 lidocaine,可以預防動物疼痛和自殘。The barbiturates 很快速的體內重分配包括脂肪。重分配(redistribute)是藥物從血液中排出和糖尿病動物進行麻醉時需要較高劑量的一種方式。一旦脂肪被藥物充滿飽和時,代謝作用就成為藥物排出的主要路徑。因為代謝作用較慢,因此在進行 barbiturate 麻醉時,最常遇到的問題是過量導致動物延長恢復期(有時甚至要好幾天)。因為此問題,所以一般在施打時,最好採用滴定的方式而不是大量的注射。施打糖尿病動物時,在麻醉劑的選擇上可能也必須考慮此一問題。延長麻醉恢復期在年老的動物或其他有肝腎功能問題的動物都必須注意。

它是一種第三級的管制藥品,使用時必須依照環安中心的規定進行紀錄。儘管有以上缺點,但是 **barbiturates 或許是最常用在實驗動物的一種麻醉劑**。總的來說,它是一種相當容易使用的麻醉劑。

2.6.3.2 解離型的麻醉劑:包括 ketamine 和 tiletamine(telazol)。這些麻醉劑對大部分的實驗動物有較廣的安全性且使用上也很容易。這些解離型的麻醉劑會抑制呼吸功能但腦血管的功能能夠維持。肌肉是僵直的。

Ketamine 和 telazol 所提供的劑型是水溶液 100mg/ml。可以經由肌肉、腹腔或靜脈投予。皮下注射是不鼓勵的。IP 和 IM 的注射是會引起痛覺的,因為它們是酸性的。肌肉注射的誘導時間約 3-5 分鐘,在大部分的實驗動物可以持續作用約 20 分鐘。腹腔注射的誘導時間會比較長且恢復期也可能會延長。

因為需要的劑量非常少,在小動物如果腹腔注射沒有非常明顯的優點時,肌肉注射是可以考慮的。靜脈注射的誘導期很快且麻醉期約 10 分鐘。吞嚥反射在施打解離型麻醉劑時,經常會保留。可以避免會反胃的動物發生肺炎,但在使用這些麻醉劑時還是推薦進行禁食和插管。由於動物的眼睛經常是張開的,所以麻醉期間角膜必須用凡士林或眼膏保護。這些藥止痛效果不好,特別是對內臟的止痛。所以在進行腹腔、顱內的、矯正的、眼睛或胸腔

的手術時，必須使用止痛劑。

2.6.3.3 其他種類的麻醉劑：

Alpha Chloralose-或 **Chloral hydrate** 是輕度的安眠藥，無法產生完全的麻醉效果，因為止痛的性質很差。**Chloral hydrate** 作用時間(約 1-2 小時)比 **alpha chloralose**(約 8-10 小時)短。優點是正常劑量只有輕微的心肺抑制(高劑量會引起嚴重的呼吸抑制)。缺點是只能單獨使用在不會疼痛的程序。除此之外，這些藥物對胃腸道非常刺激，如果經由 IP 注射會引起無力性腸隔(**adynamic ileus**)，如果經由口服會引起潰瘍。因此，一般只推薦 IV 注射。不過如果有其他可用的選擇，這些藥是不該被使用的。

Tribromoethanol(Avertin)-是一種短效的麻醉劑，一般用於齧齒類的手術它有快速的誘導期和恢復期(15 分鐘手術麻醉和 90 分鐘完全恢復)，不是商品化藥物必須自行配製。

Urethane-是一種長效的(8-10 小時)麻醉劑具有輕微的心肺抑制作用。通常用在齧齒類的長時間的程序。因為是致癌物，所以只用在經過 IACUC 同意的特殊正當性研究及終點(急性)的程序。

2.6.3.4 其他種類的止痛劑

止痛劑用於解除疼痛，大都在手術後給予。非類固醇抗發炎藥(NSAIDs) 包括 **aspirin**, **carprofen**, **ketoprofen**, **acetaminophen**, **flunixin** and **ketorolac** 也常因為有止痛效果而被使用。它們的優點是不會引起鎮靜作用，也不會引起上癮。它們也不用做特別紀錄(如管制藥品)。對於發炎所引起的疼痛效果很好。缺點是若經由口服，常因為動物在術後胃口不佳而無法服用止痛劑。為了減緩手術後的疼痛，非經腸道的藥物應該在麻醉恢復期前給予止痛劑，而且要在動物恢復意識後持續給予 12-24 小時。

NSAIDs 的副作用有改變免疫功能及血小板功能和引起胃腸道潰瘍。另外還可能會引起肝和腎毒。依動物的種類不同而有所不同。特別是貓，對 NSAIDs 是敏感的。**Acetaminophen** 對貓是禁忌。會引起 **methemoglobinemia**。若要在術前投予 NSAID，唯有 **carprofen** 可在術前安全投予。

Acetaminophen(普拿疼)-輕微止痛，解熱的，不會影響血小板功能和出血時間。

Aspirin-輕微止痛，解熱的，抗發炎的，影響血小板功能和出血時間。

Carprofen-有抗發炎和止痛效果。

Ketoprofen-中度止痛，抗發炎，解熱的。有潛在肝毒和腎毒危險，有潛在胃腸潰瘍的危險，會影響血小板功能和出血時間。

2.6.3.5 麻醉劑的混合

一般來說，麻醉劑和止痛劑混合使用時，所需的劑量會比個別使用的劑量要少。其他藥劑的混合，也是相同的概念。除非已經知道需要如何混合，否則不要在針筒內做混合的動作。

如何決定混合或稀釋麻醉劑或止痛藥物的期滿日期：

3.6.2.5.1 藥物的製造日期，當混合在一起後，由先到期的時間當做期滿日期。

3.6.2.5.2 混合麻醉藥物(ketamine, xylazine, acepromazine, butorphanol, telazol):期滿日期為混合後 30 天。

3.6.2.5.3 稀釋藥物(buprenorphine):期滿日期為混合後 30 天。

3.6.2.5.4 Avertin-所有溶液應該在混合後 4 個月拋棄，包括原液。每次使用時必須測 PH 值。PH 值要大於 5 才能使用。

3.6.2.5.5 任何物質發生沉澱、變色、變成透明或明顯的變性時，應該立即拋棄。

3.6.2.5.6 所有混合/稀釋物質必須混合在滅菌的容器內。

3. 參考資料：

- 3.1 實驗動物管理及使用指南 第三版(擴充版)，民國 99 年 12 月，中華實驗動物學會出版。
- 3.2 Guide for The Care and Use of Laboratory Animals, eight edition, 2011, National Research Council of the National Academies.
- 3.3 AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals:2013 Edition

實驗動物鎮靜麻醉及止痛藥物參考劑量表

小鼠(mouse)鎮靜、麻醉及止痛藥物參考劑量表

藥劑	劑量	投藥方式	備註
動物保定/鎮靜/麻醉前給藥：進行注射、投藥、引起動物焦慮、低疼痛的實驗步驟或短時間保定時使用。			
1	Atropine 0.02-0.05 mg/kg 1.2 mg/kg	IM, SC IP	麻醉前給藥
2	Acepromazine 0.75 mg/kg	IP	
3	Terazol™, Zoletil™ 80-160 mg/kg	IM, IP	
4	CO ₂ + 10-50%O ₂ 混合氣體 To effect	IH	1.作用時間短 2.CO ₂ +10-50%O ₂ 混和氣體其作用時間較短，且因兩種氣體密度不同，易造成 O ₂ 在鋼瓶上層、CO ₂ 在底部
動物麻醉：進行侵略性實驗、外科手術或其他引起動物疼痛的步驟使用。如需進行外科手術，動物必須進入手術期麻醉之深度，研究人員需確認動物已進入適當的麻醉深度（眼瞼反射、喉頭反射、腳趾反射），再進行手術。			
1	Thiopental 30-50 mg/kg	IP	
2	Halothane, Isoflurane, 誘導 4-5%，維持麻醉 1-3%	IH	於抽氣櫃內或通風良好處使用
3	Sevoflurane 誘導 5-8%，維持麻醉 2.5-4%	IH	於抽氣櫃內或通風良好處使用
4	初生仔鼠（尚未長毛者）麻醉： 1.Pentobarbital 5mg/kg, IP 2.Halothane, isoflurane 3.低溫麻醉		
止痛藥：品系差異性大，需注意			
1	Morphine 2-5mg/kg, q4h	SC, IP	
2	Oxymorphone 0.15mg/kg, q4h	IM	
3	Ketorolac 0.7-10mg/kg, q4h	PO	
4	Carprofen 5mg/kg, q24h	SC	
5	Meloxicam 1-2mg/kg	SC	

IV:靜脈注射，IM:肌肉注射，SC:皮下注射，IP:腹腔注射，PO:口服，IH:吸入性，qXh:每 X 小時投藥