

國立臺灣大學醫學院臨床醫學研究所

博士論文

Graduate Institute of Clinical Medicine

College of Medicine


National Taiwan University

Doctoral Dissertation

內視鏡大隱靜脈摘取術臨床上的優缺點

—技巧的演進與內皮細胞研究

The Clinical Advantages and Disadvantages of
Endoscopic Saphenous Vein Harvest
— Technique Refinement and Study of Endothelial
Function



邱冠明

Kuan-Ming Chiu

指導教授:朱樹勳 教授

Advisor: Shu-Hsun Chu, M.D.

中華民國 97 年 6 月

June, 2008

致謝

1994 年畢業於台大醫學系後，我先到省立台北醫院外科擔任一年外科住院醫師，學習一些基本的外科技巧。並於次年回來擔任台大醫院外科住院醫師，從第三年起選擇心臟血管外科，從而進行次專科的訓練。因緣際會的關係，同屆的外科住院醫師，只有我選擇心臟血管外科，單傳的日子，使得我有更紮實的訓練，及忙碌的生活。在心臟血管外科擔任住院醫師的三年中，我認真的學習，為將來的臨床工作紮根。當時的我並沒有太多的心思考慮研究以及發表論文，直到擔任總醫師醫師那一年，林芳郁教授建議我選擇臨床醫學研究所深造，於是開始報名並準備考試，恰巧當時朱樹勳教授借調亞東紀念醫院，需要年輕的心臟血管外科醫師支援，在許多師長幾經協調之後，我很幸運地被送到亞東紀念醫院擔任主治醫師，也開始了朱教授對我的指導。其實當年我在外科擔任實習醫師和住院醫師，朱教授一直都是我的外科主任，後來能夠接受這樣近距離的指導，也是始料未及的。學生在就讀臨床醫學研究所的這八年以來，也正是我在亞東醫院努力發展心臟血管外科的時間，坦白說，我花了很大的心思協助朱院長建立亞東醫院心臟外科的團隊，從患者的評估、家屬的說明、院內同儕的溝通和聯繫、手術方法的演進、各種合併症的反省，讓這個團隊變成讓病人放心、使家屬安心、並且讓同仁認同的團隊。除了量的成長以外，我們舉辦的兩次國內首創的現場手術示範，邀請國外知名專家操刀，並同時經由說明和討論，達到推廣教育的目的。並因為我們在微創手術的努力，除了應邀到香港、馬來西亞、及中國大陸進行手術示範以外，更有來自日本、香港、中國大陸、新加坡、汶萊等各地的心臟外科醫師到亞東醫院進行參觀訪問並接受指導。在 2007 年 7 月 16 日並接受日本不停跳冠狀動脈繞道手術協會的邀請，進行跨國衛星連線的現場手術示範。雖然亞東醫院心臟血管外科已經成為東亞地區心血管微創手術的先驅醫院，卻始終不能彌補學生就讀台大臨床醫學研究所遲遲不能畢業的遺憾。在朱教授的指導下，我從事臨床、發現問題、尋找答案，一直都是一個很愉快的過程；但聆聽別人的經驗

久了，累積自己的經驗多了，也希望能夠在期刊上發聲。於是在朱教授的鼓勵之下，我開始寫論文，雖然個案報告的數目居多，但能夠在重要的國際期刊上出現，也算是對我的肯定；接著開始學習設計實驗，希望能夠在良好的控制條件下，找到一些因果關係，可惜的是，實驗進行的不少，但能夠寫成論文發表的卻不多。在這段學習的過程中也遭到了許多挫折，一個忙碌的臨床工作者，是否應該學習和操作基礎研究的掙扎？在臨床醫學研究所為畢業所設下的關卡，為什麼感覺上不太臨床？乖乖成為一個好學生或腳踏實地的當個好醫師，對我尤其是一個困難的抉擇。幸運的是，經過這些年來的努力和許多師長的協助，我終於有機會在這裡為我的畢業論文寫致謝。不能免俗的，我有好多好多需要感謝的人，除了父母和妻子苾忻的支持以外，林芳郁教授引我入門、朱教授在過去八年的全力支持與栽培，是我得到學位的最大恩人。麻醉科王明鉅教授、林子鏞醫師協助我進行臨床研究，繕寫論文，是這段日子以來的重要支柱。科內的同仁，還有研究員淳雁，對患者的收集、資料的補正和不勝枚舉的雜務，提供令人無憂的後勤補給。在博士班的後期，應所長的要求重組了論文指導委員會，感謝楊友任教授、江福田教授、王水深教授、楊偉勛教授及蔡有光教授在幾次的論文報告中給了我相當寶貴的意見，在論文校稿的階段，甚至逐字校訂，更是令人感動。學生個人相信，完成博士論文對我的臨床工作是另外一個責任重大的開始，我很欣慰而且很驕傲，我的博士論文以及我的臨床工作，能夠有強烈的結合，也希望我的觀點能夠讓其他的同業認同，並讓台灣的心臟血管外科，能夠與世界並駕齊驅。

目錄

第一章 中文摘要.....	1
第二章 緒論.....	3
第一節 冠狀動脈繞道的微創手術.....	5
第二節 不停跳的冠狀動脈繞道手術.....	7
第三節 內視鏡輔助微創冠狀動脈繞道手術.....	10
第四節 使用內視鏡摘取繞動脈進行冠狀動脈繞道手術.....	13
第五節 內視鏡大隱靜脈摘取術.....	18
第六節 內視鏡大隱靜脈摘取手術於臨床上的優缺點.....	22
第三章 研究方法與材料.....	24
第一節 如何減少二氧化碳栓塞.....	24
(一) 二氧化碳栓塞在進行內視鏡摘取大隱靜脈手術時的影響及嚴重性.....	24
(二) 二氧化碳栓塞與充氣壓力之關連.....	27
第二節 內視鏡大隱靜脈摘取手術對內皮細胞的影響.....	28
(一) 以 CD31 進行血管內皮形態的研究.....	30
(二) 以血管內皮中 endothelial nitric oxide synthase (eNOS)、endothelin-1 (ET-1)、 和 cyclooxygenase-2 (COX-2) 進行血管內皮功能的研究.....	31
(三) 儀器設備.....	49
第四章 結果.....	50
第一節 如何減少二氧化碳栓塞.....	50
(一) 二氧化碳栓塞在進行內視鏡摘取大隱靜脈手術時的影響及嚴重性.....	50
(二) 二氧化碳栓塞與充氣壓力之關連.....	53
第二節 內視鏡大隱靜脈摘取手術對內皮細胞的影響.....	54
(一) 以 CD31 進行血管內皮形態的研究.....	54
(二) 以血管內皮中 endothelial nitric oxide synthase (eNOS)、endothelin-1 (ET-1)、 和 cyclooxygenase-2 (COX-2) 進行血管內皮功能的研究.....	56
第五章 討論.....	59
第一節 如何減少二氧化碳栓塞.....	59
(一) 二氧化碳栓塞在進行內視鏡摘取大隱靜脈手術時的影響及嚴重性.....	59
(二) 二氧化碳栓塞與充氣壓力之關連.....	61
第二節 內視鏡大隱靜脈摘取手術對內皮細胞的影響.....	63
第六章 展望.....	67
第七章 論文英文簡述.....	71
第八章 參考文獻.....	78
第九章 附錄.....	85

圖目錄

圖一、進行冠狀動脈繞道手術患者之血管移植數目、術式與死亡率的關連性..	8
圖二、內視鏡輔助微創冠狀動脈繞道手術傷口	12
圖三、接受內視鏡輔助微創冠狀動脈繞道手術患者術後傷口恢復情形.....	12
圖四、經皮膚結紮示意圖.....	21
圖五、以經食道超音波在使用內視鏡及二氧化碳充氣時觀察栓塞情形.....	25
圖六、經食道超音波觀察之二氧化碳氣泡（少量）	51
圖七、經食道超音波觀察之二氧化碳氣泡（中量）	51
圖八、經食道超音波觀察之二氧化碳氣泡（大量）	52
圖九、以傳統大隱靜脈摘取之大隱靜脈，以免疫組織化學染色法分析.....	54
圖十、以內視鏡大隱靜脈摘取之大隱靜脈，以免疫組織化學染色法分析.....	55
圖十一、不同摘取方式之內皮細胞 eNOS mRNA 表現量	57
圖十二、不同摘取方式之內皮細胞 COX-2 mRNA 表現量	58
圖十三、不同摘取方式之內皮細胞 ET-1 mRNA 表現量	58
圖十四、於冠狀動脈循環與周邊循環中與內皮細胞相關因子.....	65
圖十五、COX-2 與心血管疾病之關連.....	66
圖十六、COX-1 與 COX-2 在血管受損時所扮演的角色	66



表目錄

表一、進行冠狀動脈繞道手術患者之性別、術式與癒後的關連性.....	8
表二、2003 年 9 月至 2004 年 9 月於亞東醫院接受內視鏡摘取橈動脈之冠狀動脈 繞道手術患者基本資料分析.....	17
表三、以內視鏡摘取橈動脈進行冠狀動脈繞道手術患者在術後七天及三個月的手 部功能評估.....	17
表四、2001 年 3 月到 2006 年 8 月於亞東醫院進行內視鏡大隱靜脈摘取術之冠狀 動脈繞道手術患者基本資料及相關合併症.....	21
表五、核酸引子序列.....	47
表六、進行冠狀動脈繞道手術患者之臨床資料統計.....	50
表七、進行冠狀動脈繞道手術收案患者之手術參數統計.....	50
表八、進行冠狀動脈繞道手術患者之二氧化碳栓塞的發生率及嚴重性.....	52
表九、進行冠狀動脈繞道手術患者之臨床資料.....	53
表十、進行冠狀動脈繞道手術患者之二氧化碳栓塞發生率.....	53
表十一、經由免疫組織化學染色之大隱靜脈內皮細胞 CD31 表現量	55
表十二、使用不同方式摘取之組織重量與總蛋白質濃度.....	56
表十三、eNOS、ET-1、COX-2 於不同摘取方式之蛋白質表現量	56



第一章 中文摘要

將微創手術運用於血管摘取是現今進行冠狀動脈繞道手術的趨勢，其除了能縮小手術傷口外，更顯著的減少術後的傷口疼痛、縮短住院時間、縮短臥床的時間、使病患進行早期復建，同時提升了病患滿意度。自 2001 年迄今，我已為超過 1,700 名冠心病患進行冠狀動脈繞道手術，其中 300 多名病患進行微創的冠狀動脈繞道手術，在這些案例中，因為一些臨床的經驗與觀察，我們針對使用內視鏡時常用以輔助的二氧化碳充氣來探討二氧化碳造成栓塞的發生率、嚴重度及其與壓力大小之關連，並研究使用內視鏡摘取大隱靜脈對內皮細胞造成的影響。

第一部分，我們以經食道超音波探討二氧化碳造成栓塞的發生率與嚴重度，結果發現在 403 位病患中，共有 17.1% 位病患發生二氧化碳栓塞，程度可分為少量（13.1%）、中量（3.5%）、及多量（0.5%）氣泡，中量至多量好發於清除大隱靜脈分枝的當下，但在統計上並沒有找到直接相關控制變因，整體而言，明顯發生二氧化碳栓塞的約有 4%，而持續以經食道超音波監控下腔靜脈有助於早期發現及預防嚴重二氧化碳栓塞，而這也是這項手術技術首次被報導的重要的合併症。

接著我們探討二氧化碳栓塞的發生是否會隨著二氧化碳充氣壓力的降低而減少，在 498 個進行心臟不停跳冠狀動脈繞道手術的病患中，隨機分為高壓（15 mmHg）與低壓組（12 mmHg），並以經食道超音波來監控下腔靜脈氣泡的出現，結果發現，高壓組受試者的二氧化碳栓塞率（13.3%）明顯高於低壓組（6.5%， $p < 0.05$ ），由此推論，二氧化碳栓塞可因二氧化碳充氣壓力的降低而減少；再次證明術中持續使用經食道超音波監控能幫助減少大量二氧化碳栓塞的發生風險，這兩項研究中二氧化碳栓塞的發生率，也有明顯的下降，這也說明了手術的經驗和技術的累積可以降低這種合併症。

第二部分的研究，是希望了解內視鏡大隱靜脈摘取手術對內皮細胞的影響，因為到目前為止，並沒有此項手術長期暢通率的報告，我們希望藉由研究內皮細胞型態與功能性分析，間接得知可能對長期暢通率的影響，我們先以 20 對大隱靜脈的標本進行內皮細胞上 CD31 表現量之評估，CD31 是內皮細胞上一個重要的標誌，CD31 的存在與否代表內皮細胞的健在，結果顯示 CD31 在傳統大隱靜脈摘取手術的這一個族群與微創手術的族群相比有顯著的減少的趨勢，這給我們很大的鼓勵，代表新的微創的手術可以保存更多內皮細胞的完整性；此外，我們進行內皮細胞功能的研究，針對蛋白質分析，共有 22 對大隱靜脈的標本進行 endothelial nitric oxide synthase (eNOS)、endothelin-1 (ET-1)、和 cyclooxygenase-2 (COX-2) 三種蛋白質的定量，這三種蛋白質是一般認為對內皮細胞的功能、血小板的凝聚、血管的舒張與收縮扮演相當重要的角色，傳統手術組的濃度分別為

302.87±128.8、1.84±0.1、0.59±0.0 pg/mg protein 而內視鏡組的濃度則是 286.94±111.0、4.48±0.3、0.30±0.0 pg/mg protein，研究結果顯示這三種分子之蛋白質含量在不同手術方式所摘取的大隱靜脈並沒有明顯的差別，針對這項結果我們的想法是，蛋白質的形成，從訊號傳遞到基因的表現需要一定的時間，甚至長過我們手術的時間，於是我們更深入針對上游 RNA 層次作探討，共有 26 對大隱靜脈的標本進行 eNOS、ET-1、COX-2 RNA 的定量，結果顯示 eNOS 和 COX-2 的 RNA 在兩種不同手術所得到的大隱靜脈的標本的表現量並沒有差異（eNOS、COX-2 在傳統手術分別是 15.4±7.5、12.6±6.9；在內視鏡手術分別是與 17.1±19.5、10.9±6.9），但 ET-1 RNA 在傳統手術方式的表現量卻高於內視鏡手術的表現量（16.3±6.7 與 8.79±4.1），且具有統計學上顯著的意義（ $p=0.00035$ ）。從形態及功能性研究，我們可以說，利用微創手術摘取大隱靜脈與傳統方式並沒有差別。然而，在未來，除了透過臨床診斷的方法外，我們也預計進行大隱靜脈在短期承受動脈壓力之後所產生變化的相關研究，期望能應用於預測血管的長期暢通率，以提供更直接明確的佐證。

微創心臟手術是一條艱辛又遙遠的路，我期望藉由這些年的經驗與大家分享，並提供後學者一個較清楚的方向，以期造福更多病患。



第二章 緒論

外科的發展，從傷口引流、止血和截肢，都有將內部組織暴露於外的共通性，於是乎擁有「外科」的稱呼。十九世紀在乙醚麻醉的出現以後，外科有著蓬勃的發展。截肢的手術得以更人性、更細緻地進行；腹腔的一般外科更是突飛猛進。在 1880 年代，Billroth 就已經建立了胃切除與胃腸吻合的標準步驟。在當時沒有止血電燒、鼻胃管引流和抗生素的時代，著實讓後生晚輩咋舌。

心臟血管外科的起源當從血管的結紮開始，早在二十世紀初，Carrel 發展了血管吻合的技術，並為自己贏得 Nobel Prize，除了少數零星穿刺性外傷的心臟修補個案報告以外，1940 年代 Blalock 發展的 Blalock-Taussig Shunt 為先天性發紺心臟病，找到一個暫時的解決方案；至此，開心手術的夢想在各地萌芽，但直到 1953 年 Gibbon 成功發明人工心肺機，才正式宣告了開心手術的紀元。在 1980 年代以前，在科技和工藝的結合下，開心手術從誕生、茁壯到百家爭鳴，幾乎各種心臟血管的重建方案都已大勢底定，發明各項重要術式的前輩，已經高掛名人堂，絲毫沒有後生晚輩的空間。隨後，在精益求精的思維和病患權益的主張之下，心臟血管外科進入了品質改善和擴展參與國的年代；雖然不能留名青史，但可以確保患者的手術成功率，減少合併症及死亡率；此外，在歐美先進國家的推廣之下，有能力執行心臟手術的國家迅速普及到亞洲各國。台灣也承襲各國的發展，延續個案報告、手術種類的突破、到量的提升、以致於質的改進。

近二十年以來，有鑑於傳統手術的重大侵襲性，減少侵襲性已經成為多數人的共識，然而想法仍需要現代科技的協助才能實現，腹腔鏡膽囊手術即是這個趨勢的濫觴，腹腔鏡手術在早期，因為設備的限制和經驗有限，的確引發相當多的爭辯；對傳統手術已經非常純熟的前輩而言，重新開始一個陌生的學習，一段沒有把握的訓練，的確引發相當多的困擾。在外科的訓練中，看到病灶、摸到病灶、確認病灶的範圍，一直都是訓練的重點，外科醫師也是被公認為巧手的一個族群，於是乎，放棄雙手的觸覺，對外科醫師而言需要很大的勇氣。學習使用長的器械，對多數人而言，是一個全新的體驗，因為長的機械會放大手部的震顫，而傳統的觀念認為，外科醫師出現手部的震顫，是一種退化和技術不純熟的表現。而經由體腔的孔洞操作器械，也有一個本能的難以適應的困擾，那就是手動的方向與器械移動的方向，是恰巧完全相反的。再加上視野上的缺陷，外科醫師與旁觀者，只能注意有限的視野，也難免有掛一漏萬的擔憂。再者失去觸覺的回饋，會使得手術者無法具體的了解手術標的物的軟硬甚至大小。所以可以理解，外科醫師、尤其是已經熟悉傳統手術的外科醫師，對新的技術與工藝，懷抱著一個既期待又怕受傷害的心態。

然而，從患者的角度來看，如果一樣是安全又有效的手術，傷口的選擇當然是越小越好。在一個新的手術發展的初期，多數人所看到最明顯的差別，往往只

注意傷口的大小；因為要保證安全且有效，需要一群專注的先驅者的努力，但即使少數人擁有純熟的技藝來和傳統的手術比擬，如何有效的推廣並蔚為風潮，才是決定是否有長期影響力最重要的因素。曾經有一位大師提過：外科手術的歷史就是一部用新的術式進行自我淘汰和演化的歷史。的確，心臟外科的手術也從1953 年誕生以來，不斷地進行自我淘汰演化。有趣的是，心臟外科一直以來都算是侵襲性相當大的科別，需要進行重大改革。可惜的是，心臟外科一直都處理著生死攸關的重大議題，於是乎在無法提出一樣安全、一樣有效的手術方法、且確實可以被教導並普及的技巧之前，這一些的爭議是不會停止的。

正如對生活的現狀不滿意而提出改變，科學家對現有的學說不滿意而提出新的假說，求新求變而且求真的理性需求，驅使我們參與新的學習、加入新的研究，而利用新的結論以及方法，來謀求病患更大的福祉。本篇的研究論文，將記載著本人在參與微創心臟手術的歷程，其中將聚焦在內視鏡大隱靜脈摘取手術，手術方式的演進，手術安全性的提升，和內皮細胞的功能與傳統手術方式的比較。



第一節 冠狀動脈繞道的微創手術

1929 年 Werner Forssman 在自己身上進行人類第一次的心導管，從此心導管變成先天性及瓣膜性心臟病最重要的診斷工具。1958 年 Mason Sones 在 Cleveland Clinics 完成第一次診斷性冠狀動脈攝影，1967 年 Rene Favoloro 完成第一例冠狀動脈繞道手術，從此奠定心臟外科在冠狀動脈阻塞的角色。1977 年 Andrea Gruentzig 在一位清醒的患者完成人類有史以來第一次的冠狀動脈成形術，接著 Julio Palmaz 和 Richard Schartz 又發明血管內支架，解決的氣球擴張術的缺點，從此心臟內科醫師的介入性治療，藉由一項一項的新發明，正式主宰著冠狀動脈阻塞患者的選擇。冠狀動脈繞道手術在過去四十多年來的演進中，已被證實可以提供更完整的症狀解除、且較不需要重複治療，可是卻會造成手術期間比較多的合併症，例如中風或傷口感染（Gibbons RJ, 2007）。因此，為取得更多患者的接受度，心臟外科醫師為冠狀動脈繞道手術開始進行的一些轉變。

首先是微創手術，心臟外科醫師心裡明白為了保有在冠狀動脈阻塞的疾病扮演適當的角色，微創手術是一個不可或缺的選項。當患者要面臨眼前更高的合併症和死亡率，只為取得未來更好的長期結果，這種理由是很牽強的。很明顯的，患者期望傷口更小、恢復更快、且風險更低的手術。微創開心手術的焦點，首重於安全性，如果不能在合理的範圍之內保障安全，傷口的大小並沒有意義；其次是有效，如果在效用上了打了折扣，那微創手術的價值也會大大降低。值得玩味的是，傷口多小才叫微創，從消費者的眼光來看，最好的傷口還是針孔。過去這十年以來，減低冠狀動脈繞道手術的侵襲性有兩大主軸，其一是排除人工心肺機，減少全身性發炎反應，避免心臟停止跳動，減少整體心肌缺血。其二是利用更小的傷口來完成手術。對患者而言，正中胸骨切開是他們最不願意接受的選項，如果相同的手術可以藉由側胸的小傷口，甚至是內視鏡來完成，無疑是一個重大的進步。知名的心臟外科醫師 Chitwood 曾說：微創是一個觀念，一些方法、常規和技巧的組合，集合起來只為了讓患者早日回到正常狀態（Chitwood WR Jr, 2003）。從這個觀點延伸，不用人工心肺機和不停跳的冠狀動脈繞道手術變成了當紅炸子雞，我們將在下一個章節單獨論述。冠狀動脈繞道手術它需要搭高架橋和建外環道的材料，也就是說它需要額外的伴隨手術來取得一段血管，在同樣安全有效的前提之下，如果可以讓這個伴隨手術的傷口減小，也是一項成就。於是乎，內視鏡摘取血管的技術應運而生，我們也將在接下來的章節單獨論述。

在進行冠狀動脈繞道手術時，盡量使用動脈如內乳動脈、撓動脈、胃網膜動脈等等，可以延長術後的暢通率，並減少患者在術後需要在接受血管重建的需求。此外，減少腦血管意外也是心血管手術另外一項重要議題，雖然不使用人工心肺機，可以減少中風的機率，但操弄主動脈本身仍然存在風險，因此許多新的技術和新的發明都著眼於如何減少術中栓塞的機會。但完整的術前評估，合理的術中應變計畫，引用新的技術和發明，才能整體降低中風的機會。當然，選擇不

碰升主動脈，和採用全動脈繞道手術，也是一項明智之舉。

術中確認繞道手術後血管的通暢性也是相當重要的，過去當心臟外科醫師完成手術，沒有任何一個人會提出質疑，但時至今日，當每一位心臟內科醫師進行介入性治療時，患者及家屬清楚地看到術前和術後的差別，我們怎麼還能矇上眼睛漠視這種需求。尤其是患者選擇繞道手術的理由是為了更長期的好處，術中吻合不良的結果應該立即獲得改善。因此，使用都卜勒超音波或是血管攝影是臨床上的必須。「Fast track」是另一項新的趨勢，目的是為了讓患者早日回到正常狀態，因此從麻醉的一開始，適當的選擇藥物讓患者更早清醒、更早脫離呼吸器、更早離開加護病房，是微創觀念的一個具體表現。然而「Fast track」需要整合麻醉科、心臟外科、和加護病房團隊，才能發揮理想的效果。

其他新的趨勢包括非侵入性的術前診斷，例如利用高階的電腦斷層；利用各式各樣新的藥物，來延長血管的暢通性，減輕患者的症狀；此外，隨著電腦科技的發展，機械手臂也將在未來冠狀動脈繞道手術扮演相當重要的角色，摘取內乳動脈已經相當普遍，全內視鏡的冠狀動脈繞道手術也日益增加，希望未來能夠讓台灣 - 這個以科技自豪地方，在新的手術項目能有領先世界的地方。

微創心血管手術雖然背負著許多人的期望，但仍有很多現實上的考量和困境，隨著介入性血管內治療的技術日新月異，外科手術的空間會漸漸被壓縮；而且有內科轉介給外科手術的時機也越來越晚，也代表著患者的年紀更大、病情複雜性增高；隨著更多的心血管外科醫師完成訓練，有更多的醫院開始發展開心手術，也使得大多數的醫院和個別的心臟外科醫師，開心手術的平均數目逐漸減少；為了合理分配的院內的資源，一般的醫院很難集中資源發展心臟外科；此外，在醫療行業中投入心臟外科的研究資源也遠遠不如心臟內科，這些都是心血管手術往微創方向發展的困難。幸運的是，患者的滿意度、家屬的期望、和個人的成就感都支持著心血管外科醫師繼續往微創的方向邁進。

第二節 不停跳的冠狀動脈繞道手術 (Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery, OPCAB)

冠狀動脈繞道手術已被成功運用在冠狀動脈疾病的治療長達 30 餘年，直到 1977 年 Gruentzig 成功發展出心導管介入性治療 (percutaneous coronary intervention, PCI)，隨著科技與技術的進步，percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) 與支架的放置成為治療冠心病的優先選擇，儘管在過去 20 年來，病患接受心導管介入性治療的數目遠遠超過冠狀動脈繞道手術，但後者的許多優勢如長期存活率較佳、復原情況較好、再次接受侵入性治療的機率較低、可維持較長時間等仍是不容忽視 (Chaitman BR, 2007; Bourassa MG, 2000; Solomom AJ, 1998; Hannan EL, 2005)。傳統冠狀動脈繞道手術是以正中胸骨切開 (midline sternotomy) 配合體外循環 (cardiopulmonary bypass, CPB)、心臟麻痺誘導停止跳動 (cardioplegia arrest) 與 aortic cross-clamp，而病人通常對於正中胸骨切開感到害怕而難以接受；且在過程中操弄主動脈常造成術後中樞神經缺損 (Newman MF, 2001; Van Dijk D, 2000)；心臟停止會造成心肌缺氧及術後心肌功能不良，而缺血時間往往與術後恢復情況有關 (Louagie Y, 1995)，這樣複雜的程序常引起術後合併症，但近年來隨著技術的發展與進步，現今不需經由以上這些繁瑣的步驟仍可進行冠狀動脈繞道手術。

體外循環是心臟外科醫師最好的伙伴，它們就像一把雙刃刀，既可幫助手術的進行與完成，同時又會引起全身性發炎反應、systemic micro-embolization、coagulopathy 及器官缺損等 (Levy JH, 2003; Venkateswaran RV, 2002; Selens OA, 1999)。過去 10 年來，不停跳冠狀動脈繞道手術儼然成為心臟外科最熱門的話題，科技的進步已可使心臟外科醫師在不需體外循環的幫助下完成冠狀動脈吻合，並提供了與中風發生、肺功能、腎功能等有關的較好的結果 (Reston JT, 2003; Khan NE, 2004; Sharony R, 2003; Scarborough JE, 2003; Sabik JF, 2002)。

在美國的心胸外科學會每年都會根據實證醫學來修正不停跳冠狀動脈繞道手術與傳統冠狀動脈繞道手術的比較結果，從過去這五年的資料顯示，在血管重建的完整性、早期死亡率、中期結果、中風和認知異常、腎衰竭、住院時間、性別所導致的差異、和醫療費用的比較，不停跳冠狀動脈繞道手術都與傳統的手術結果相當或是更為優異 (如表一，Puskas JD, 2007)。摒除臨床的研究，紐約州的心臟手術登錄系統顯示，在超過 50,000 人的統計族群中，不停跳冠狀動脈繞道手術的確有較少的院內死亡率、發生中風或呼吸衰竭的機會，而且有相同的三年存活率，可是不停跳冠狀動脈繞道手術這一組患者在三年之內有較高的機會再接受心導管治療。雖然這個結果不見得完全令人滿意，卻也凸顯出外科醫師的經驗和技巧會讓手術的結果產生差別。Lattouf 也提出不停跳冠狀動脈繞道手術所觀察的死亡率的確比預期死亡率來的低 (如圖一，Lattouf OM, 2007)。長期的觀察顯示，女性接受冠狀動脈繞道手術比起男性有較高的風險，但是不停跳冠狀

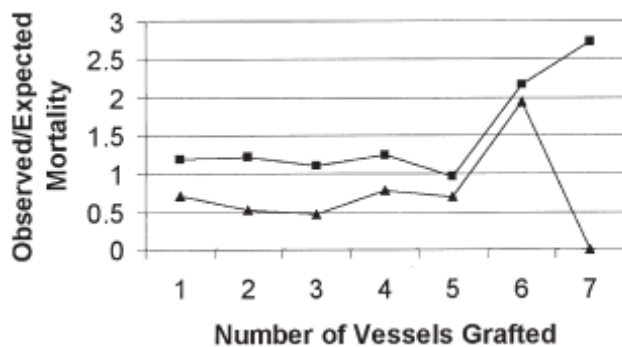
動脈繞道手術明顯的縮小了性別在臨床結果上的差異（Puskas JD，2007）。

表一、進行冠狀動脈繞道手術患者之性別、術式與癒後的關連性

Complication/Outcome	Males (n=30,662)	Females (n=11,785)	P Value	ONCAB (n=26,202)	OPCAB (n=16,215)	P Value
Death, No. (%)	418(1.4)	327(2.8)	<.0001	478(1.8)	267(1.6)	0.17
Stroke, No. (%)	325(1.1)	216(1.8)	<.0001	392(1.5)	149(0.9)	<.001
Myocardial infarction, No. (%)	346(1.1)	178(1.5)	.0014	377(1.4)	147(0.9)	<.001
MACE, No. (%)	993(3.2)	656(5.6)	<.0001	1140(4.4)	509(3.1)	<.001
Deep sternal wound, No. (%)	109(0.40)	44(0.40)	.8018	104(0.40)	49(0.30)	0.11
Prolonged ventilation, No. (%)	1813(5.9)	1036(8.8)	<.0001	1915(7.3)	934(5.8)	<.001
Renal failure, No. (%)	1033(3.4)	453(3.8)	.0206	1024(3.9)	462(2.8)	<.001
Dialysis, No. (%)	306(1.0)	180(1.5)	<.0001	346(1.3)	140(0.9)	<.001
AFIB, No. (%)	6219(20.3)	2247(19.1)	.0034	5326(20.3)	3140(19.3)	0.01
Reoperation, No. (%)	1523(5.0)	664(5.6)	.0489	1398(5.3)	789(4.9)	0.37
LOS, mean (SD)	6.5(6.4)	7.5(7.1)	<.0001	7.1(6.5)	6.4(6.8)	<.001

AFIB = atrial fibrillation; LOS = length of stay; MACE = major adverse coronary event; ONCAB = on-pump coronary artery bypass; OPCAB = off-pump coronary bypass

(*Ann Thorac Surg* 2007; 84:1447-56)



圖一、進行冠狀動脈繞道手術患者之血管移植數目、術式與死亡率的關連性

■ : on-pump CABG ; ▲ : off-pump CABG (OPCAB)

(*Ann Thorac Surg* 2007;84:1485-95)

不停跳冠狀動脈繞道手術的進行方式與傳統的手術方式不同，它需要在維持心臟輸出量和完成血管吻合之間取得平衡，為了要完成血管吻合，我們需要一個相對穩定的平台，因此我們需要新的設備-心臟局部穩定器，在血管吻合的過程中，我們可能要暫停局部的血液循環，或是使用 intracoronary shunt 來協助止血並維持血流，對心臟外科醫師而言它需要額外的學習曲線，對麻醉科醫師而言也是新的挑戰，因為麻醉科醫師可以說是不停跳冠狀動脈繞道手術的導航員。不停跳冠狀動脈繞道手術並不是一個競賽，它需要高雅、按部就班、小心的去進行吻合，建立一個通暢的血管吻合並保持患者的安全，目的是為了力求完美，所以需要的是精確而不是速度。不停跳冠狀動脈繞道手術對學習力強的年輕醫師來說是一個很好的機會，但缺乏臨機應變或是不足的體外循環經驗，都可能增加患者的風險。不停跳冠狀動脈繞道手術也是一個很重要的基礎，因為其他微創的冠狀動脈繞道手術都從這裡出發。



第三節 內視鏡輔助微創冠狀動脈繞道手術 (Endoscope assisted minimally invasive direct coronary artery bypass grafting, MIDCAB)

近年來心臟外科醫師開始將內視鏡應用於冠狀動脈繞道手術，主要是利用內視鏡來摘取移植的血管，特別是內視鏡的使用減少了手術帶來的創傷，因此以內視鏡摘取大隱靜脈及撓動脈已逐漸風行，甚至在某些醫院，更是成為每天必經歷的手術之一。但如何利用內視鏡摘取左側內乳動脈 (left internal mammary artery, LIMA)，在技術上仍有相當大的挑戰。因此本章節以本人在亞東醫院的經驗，針對內視鏡輔助微創冠狀動脈繞道術進行整理分析，這些病人均以內視鏡摘取 LIMA，並進行 LIMA 與左前降枝冠狀動脈 (LAD) 的吻合。

在近端 LAD 狹窄超過 70% 且有典型症狀的病人被診斷需要接受冠狀動脈繞道手術，但某些病人由於其自身因素會決定進行心導管檢查放置氣球擴張支架 (balloon-expandable stent deployment)。自 2002 年 4 月至 2004 年 4 月，我為 40 位病人以左側內乳動脈進行左前降枝繞道手術，其中 21 人以內視鏡摘取左側內乳動脈。病患以正躺的方式進行手術，在左肩下方以枕頭墊高進行常規麻醉方式但不放置 double-lumen endotracheal intubation。整個身體、左右大腿及左上肢均消毒蓋上布單，左上肢保持可移動狀態，在腋窩中線的第五肋間 (5th intercostals space, ICS) 處開一個 5 mm 的切口使內視鏡器械可放入，左肺洩氣後以 5-10 cmH₂O 的壓力充入二氧化碳使縱膈腔向右向下，比較能看清楚 LIMA 的位置。在檢查 pleural adhesion 後，在分別開二個洞於腋窩中線的 3rd 和 6th 或 7th ICS，再檢查是否可以從頭到尾清楚看到 LIMA，接著以 endoscopic grasper 和 electrocauterization 開始摘取 LIMA，先將左側覆蓋在內乳動脈上的筋膜切除，再盡可能的燒斷所有分枝，遠端的 LIMA 則換到第二個洞至 4th ICS 來進行。完成了 LIMA 的部分後，以內視鏡器械切開平行於橫隔膜神經前方約 2 公分的心包膜，並以內視鏡與經過胸部穿刺的細針定出 LAD 與 ICS 的相對位置，根據這個位置作左前胸的小切口 (small left anterior thoracotomy) (圖二)，左側切開的心包膜以絲線穿出胸壁朝左後腋窩中線以直針或 suture passer 固定，如此可得到一個較大的操作空間。

在內視鏡輔助下，LIMA 被夾住與切斷，LIMA 被切斷後會馬上出現大量血流，由此可用以確定血管摘取的品質。使用特定的撐開器亦有助於穩定 LAD 操作區。LIMA 與 LAD 的吻合以心臟不停跳的方式進行，吻合後以內視鏡確認 LIMA 是否有出血情形。最後留下 10 mm 的 Jackson-Pratt drains 在左側肋膜腔。

在我們的研究當中，所有 LIMA 均成功的以此術式摘取完成。內視鏡摘取 LIMA 時間為 38 至 125 分鐘 (平均 56 分)，在經過練習之後，摘取的時間有逐漸縮短的趨勢。本研究有 10 位病人在術後以血流測定儀器 (flow meter) 作血管吻合後通暢度的確認，其中有一位病人因血流不順及波形不明顯而作了吻合的修

正。Thoracotomy 的長度為 5 至 8 公分（平均 6.2 公分）（圖三）。共有 10 位病人在開刀房內即拔管，但有 1 個病人於術後第一天在加護病房內有血胸情形，經插入胸管後改善，此外並無任何死亡或其他合併症發生。加護病房內呼吸器使用的時間為 0 至 40 小時（平均 7 小時），而住加護病房時間與住院時間分別為 1.3 ± 0.3 及 6.2 ± 1.5 天，後續追蹤時間為 12 至 36 個月（平均 19 個月），所有病人都存活且沒有發生心肌梗塞或再接受其他關於 LAD 血管重建的手術。

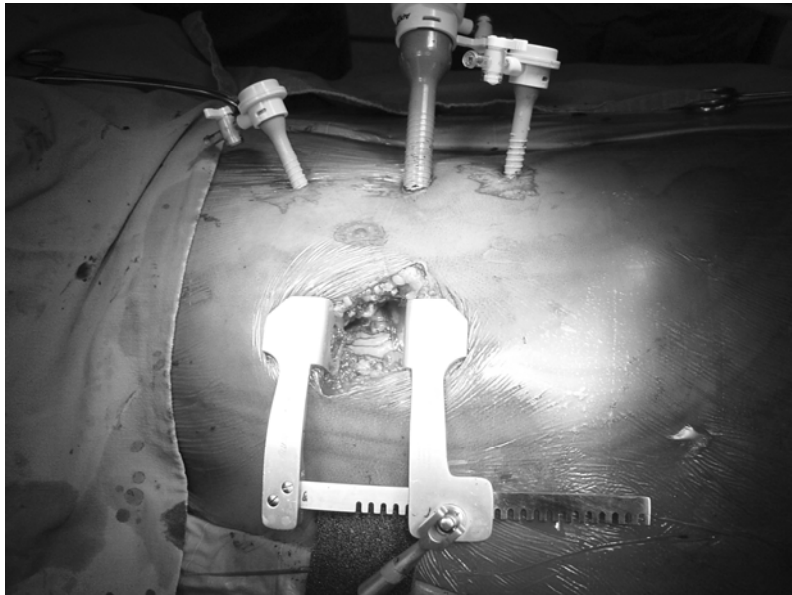
根據研究顯示，冠狀動脈繞道手術比心導管介入性治療的長期暢通率更好、再次手術的機率更低及更長的存活率（Hannan EL, 2005；Anonymous, 1995；Bourassa MG, 2000；Solomon AG, 1998）。即使是對於單一血管 LAD 的病變，Diegeler 表示以 LIMA 吻合 LAD 的內視鏡輔助微創冠狀動脈繞道手術與近端 LAD 支架放置手術相比，兩者的病人術中資料相似，但前者心絞痛比例與接受再次侵入手術的比例均較低（Diegeler A, 2002）。現今的冠狀動脈繞道手術多半沿用傳統的術式，雖然簡單又有效，但病人仍舊希望可以較小的侵襲性。冠狀動脈繞道手術確實比心導管介入性治療有較高的術後合併症與死亡率，因此心臟外科醫師一直在努力減少術後的併發症。目前已知 LIMA 是最好的移植血管，且有 90% 的病人可維持 LIMA 吻合 LAD 的 10 年通暢性（Cameron A, 1996；Mack MJ, 1998），其亦減少了術中併發症，並增加了長期存活率（Leavitt BJ, 2001）。1990 年代開始嘗試以內視鏡摘取 LIMA（Mack M, 1997；Izzat MB, 1997），且開始廣為流傳，但因過程中缺乏修正錯誤的經驗，因此導致許多心臟外科醫師不願意再嘗試新術式。以本人的經驗來說，外科醫師可先由動物實驗開始練習，熟練後再應用到病人身上，此時可以摘取的時間作為熟練程度的判斷依據。

雖然多數外科醫師都同意減少侵入性的重要，但他們更關心血管的通暢性，儘管已知內視鏡摘取 LIMA 在追蹤六個月後的通暢性有 94.3%，但事實上，並沒有針對的長期通暢性的報告。我們的病人在追蹤平均 19 個月後沒有任何心臟相關併發症（如 cardiac death、myocardial infarction 或 repeated intervention for LAD 等），這或許可以做為血管通暢性的一項證據。

以內視鏡合併標準不停跳冠狀動脈繞道手術的程序，並經由小傷口來完成，這樣的方法是每個心臟外科醫師都能經由訓練後完成的。不必分割胸骨、不需使用體外循環、可讓每個病人有很好的血管暢通率、很好的術後外觀、甚至可以很快的回復正常活動的狀態。

時至今日，雖然心導管介入性治療有極佳的短期通暢度，但仍舊有很多需要再次手術的案例，特別是對於許多年輕的病人，雖然心導管介入性治療的侵入性較低，但反覆狹窄及手術的風險都是需要被考量的。因此以較好的移植血管作低侵襲性的手術仍是我們的首選，內視鏡輔助的微創冠狀動脈手術即為一個非常好的替代方案。由我們的經驗顯示，以內視鏡摘取左側內乳動脈是可行的，此法有

助於減少傷口長度及術後恢復時間，且拉長移植血管的長度幫助吻合，提供給病人一個侵入性較低的良好替代方案。



圖二、內視鏡輔助微創冠狀動脈繞道手術傷口。圖上方的三個孔洞用於 LIMA 摘取與 LAD 吻合，下方為微創傷口



圖三、接受內視鏡輔助微創冠狀動脈繞道手術患者術後傷口恢復情形。Thoracotomy 傷口長度平均 6.2 公分。

第四節 使用內視鏡摘取橈動脈進行冠狀動脈繞道手術

冠狀動脈繞道手術與心導管介入性治療相比，在嚴重的冠心病病人身上有較長的暢通率，在冠狀動脈繞道手術中，目前最常用於搭橋的血管為大隱靜脈（saphenous vein），但左側內乳動脈（LIMA）卻能提供較好的長期血管通暢度（Tatoulis J, 2005），而其他血管如右側內乳動脈（right internal mammary artery, RIMA）、橈動脈（radial artery）和胃網膜動脈（gastroepiploic artery）等也都能比靜脈多維持了 5 至 10 年的通暢度（Tatoulis J, 2005；Hata M, 2002；Hirose H, 2002）。

橈動脈是在 1970 年代中期開始被使用於冠狀動脈繞道手術，初期結果並不理想，卻意外的發現在某些病患的長期通暢度較好而重新引起大家的興趣（Acar C, 1993；Calafiore AM, 1995），接下來，有越來越多證據支持橈動脈的使用（Buxton B, 1996；Brodman RF, 1996；Chen AH, 1996；Bhan A, 1999；Tatoulis J, 2002；Possati G, 2003），與 RIMA 相比，選擇使用橈動脈作為第二條移植血管可降低胸骨感染及減少輸血（Borger MA, 1998），Caputo 等學者亦曾提出使用橈動脈的保護效果優於 RIMA，若以左側內乳動脈為第一條移植血管，橈動脈在早期與中期心臟的血管重建結果、術中心肌梗塞、心房顫動、術後輸血、停留加護病房時間及心臟相關疾病死亡率等的發生率都優於使用 RIMA（Caputo M, 2003），使得橈動脈是西方國家次常見之移植動脈血管。

過去多使用大傷口切開的方式來摘取橈動脈，往往在前臂留下一個明顯的疤痕（Galajda Z, 2002），這樣不美觀的結果在熱帶或亞熱帶地區較不容易被接受，隨著目前已發展出使用內視鏡摘取橈動脈的技術（Genovesi MH, 2001；Newman RV, 2003）。本章節將針對在亞東醫院接受內視鏡摘取橈動脈的前 122 個病患的短期效果進行討論。

亞東醫院心臟血管外科自 2003 年 9 月開始進行內視鏡摘取橈動脈手術，被診斷需以 LIMA 接合 LAD 和其他血管進行冠狀動脈繞道手術的病患作為收案對象，並進一步評估其使用橈動脈的可行性，但罹患腎臟衰竭、已被診斷出有周邊血管疾病、目前一個月之內進行任何牽涉到左側橈動脈的侵入性療程如動脈導管、經橈動脈的心導管者則不列入收案。通常優先選擇非慣用手進行橈動脈摘取，且在術前先執行 Allen's test 評估側枝循環，再以 plethysmography 進行 palmar arch perfusion test 來確定橈動脈的可用性，進入開刀房後，再次以 pulse oximetry 執行 modified Allen's test 以測定左大拇指的氧氣飽和度的波形，如此可避免因為橈動脈切除後所造成的缺血性傷害。自 2003 年 9 月至 2004 年 9 月，共有 340 名病患在亞東醫院接受冠狀動脈繞道手術，其中有 122 個進行內視鏡橈動脈摘取手術。

病患的左上肢在術前並未接受任何治療。先以紗布捲一層層地放置在前臂上作為 tourniquet (止血帶) 的緩衝墊，防止病患手臂因 tourniquet 充氣造成摩擦受傷，接著以酒精性優碘擦拭整隻手，手腕以布巾墊高，從手腕皺摺上 2 公分處劃開一道 2.5 至 3.0 公分的縱向切口 (palmaris longus tendon 的側邊，接近 radial pulse 中間)，避免使用電燒器以防止不小心傷到 superficial radial nerve。然後沿著鄰近的靜脈逐步將橈動脈分離出來，並清出一個空間插入 balloon trocar，整個前臂以 Esmark bandage 擠血，tourniquet 加壓至 200 mmHg (壓力的選擇的收縮壓加上 100 為原則)。

整個內視鏡摘取手術使用的器械為 VasoView system (Guidant Corp, Santa Clara, CA)。插入 balloon trocar 後，以 15 mmHg 的壓力灌注二氧化碳，充滿 perivascular sheath，將整個動靜脈血管束以特製的透明圓錐作 blunt dissection，接著放入 C 形環牽引器 (retractor) 和電燒剪刀來幫助分開血管束和周邊組織，並在前臂皺摺下方約 2 公分處直接切開一個約 0.5 公分的切口插入蚊鉗夾住橈動脈，再以內視鏡剪刀剪斷橈動脈，並以 C 形環牽引器拉出，遠端橈動脈使用縫合結紮，接下來的摘取橈動脈步驟在第一切口處以傳統大傷口處理方式完成，並將橈動脈的所有分枝夾住。取下的橈動脈以自製緩衝溶液 (內含 5 mg nicardipine、0.2 mg lidocaine、50 mg nitroprusside、5000 IU heparin 及 100 mL saline) 沖洗浸泡，接著繞上彈性繃帶並將前臂的 tourniquet 洩氣。所有取下的橈動脈都以 Y 或 T 的方式與 LIMA 接合，並以此方式重建三條阻塞的冠狀動脈的每一個分枝。

左手大拇指的循環將以脈動式血氧計 (pulse oximetry) 持續監控，並在術後第三天拆除手上的彈性繃帶。每一個病人皆在術後第七天與第三個月接受關於手部功能的問卷調查。

這一群病患的院內死亡率為 1.6%，平均每名病患接受了 3.18 條移植血管，而每名病患均成功使用內視鏡摘取手術，止血帶充氣時間為 27 至 69 分鐘 (平均 45 分鐘)，可用的橈動脈長度為 14.5 至 21 公分 (平均 15.7 公分)，其中 2 條橈動脈因有明顯斑塊而丟棄，而有 1 名病患因不小心傷到 proximal ulnar artery 而需要切開較大的傷口修補，其餘病患均無手部的缺血性傷害。共有 9 名病患因橈動脈長度不足而另外取下大隱靜脈 (8 名) 或 RIMA (1 名)，其餘病患均接受全動脈冠狀動脈繞道手術。在以內視鏡摘取橈動脈術後常見前臂淤血 (ecchymosis) 情形，其中有 1 名病患有傷口出血的情形而需要重新檢查傷口，另有 1 名手腕傷口感染，需要以注射靜脈內抗生素來治療。

每一位病患在術後接受的問卷調查結果如表二，其中抓力 (grasping ability) 指可以平緩無礙的抓取物品、無力 (weakness) 指在緊握橡皮球 30 次後會感到疲勞。結果發現，122 名受試的病患中有 49 名表示傷口疼痛、47 名表示局部麻

木，特別是大拇指背側底部、18 名在術後 7 天仍會感到發麻。手部活動功能以右手為對照組比較後發現，有 11 名病患表示其抓力受損、4 名表示手部無力。經過術後 3 個月的追蹤，病患均只剩下輕微的症狀，1/5 病患患有輕微麻木的情形，但症狀已獲得改善，僅有 1 名病患表示有明顯發麻，懷疑是 neuroma，轉介至復健科治療。但所有病患均十分滿意手術傷口外觀。

橈動脈是冠狀動脈繞道手術中僅次於內乳動脈使用的常見動脈移植血管，過去摘取方式多為自手腕至手肘的一個長傷口或分段式傷口，儘管術後併發症少，但手術疤痕往往帶來身心的傷害，而 antebrachial cutaneous nerve 或 superficial radial nerve 的損傷亦是常見的問題。本章節中使用的內視鏡技術源自於大隱靜脈的摘取，兩者使用同一套設備，但由於 tourniquet 的使用有助於防止從切除通道中滲出的血液及二氧化碳充氣時可能造成的血管內栓塞，因此以內視鏡摘取橈動脈比摘取大隱靜脈更容易執行 (Lin TY, 2003)。止血是相當重要的，特別是對於服用抗血小板製劑或抗凝血劑的病患，當 tourniquet 洩氣時，可能造成嚴重出血，術後使用彈性繃帶可有效幫助止血，但過緊卻會造成血液供應不足或病患不適。

小心輕柔的處理血管是相當重要的，特別是橈動脈在處理時及早期術後常出現痙攣；在使用內視鏡摘取前要避免經歷任何侵入血管的檢查，本院有 80% 的病患是經由橈動脈進行心導管檢查，因此在侵入橈動脈的一個月內應排除使用內視鏡摘取 (Kamiya H, 2003)。內視鏡摘取的方式似將動靜脈成束處理，其他伴隨的靜脈有助於防止橈動脈因摩擦受損，而二氧化碳可用以使組織面分離、blunt cone dissector 則是用來造出與 vascular bundle 平行的通道，但要小心避免 cone tip 與橈動脈的直接接觸。整個內視鏡摘取的程序中，最要注意的是 balloon trocar 的使用，它應該是 air-tight，但某些時候與橈動脈的接觸卻是無可避免的。過去使用內視鏡摘取大隱靜脈的經驗，使我們可以很輕鬆的使用 balloon trocar 且不將 balloon 充氣以避免一些造成橈動脈損傷的額外風險。當取下橈動脈後，血管痙攣是很常見的，這是因為一開始使用 Esmark bandage 和 tourniquet 的壓力造成，建議使用含有 vasodilatation agent (如 calcium channel blocker、nitroprusside 和 xylocaine 等) 的溶液浸泡沖洗橈動脈 (He GW, 1998; Shapira OM, 1999)，以我們的經驗，可用 heparinized whole blood 取代 saline (Chong WC, 2001)，只要一完成橈動脈近端縫合，便以患者本身的血壓來擴張血管，接著將漏血的分枝夾住，如此一來便可以準備進行遠端縫合。

在我們的經驗中，術後手部活動功能的缺陷幾乎沒有發生，其中的關鍵就是進行術前側支循環的審慎檢查，此外，過去的文獻 (Meharwal ZS, 2001) 曾提出關於手部感覺的限制，在我們的案例中亦有此種情形，約有 40% 的病患在早期術後在 superficial radial nerve 區域出現手麻，雖然在術後三個月即有顯著改善，但亦有 1/5 的病人依舊感覺麻麻的。這樣的經驗多半為早期使用內視鏡摘取

手術時發生，後來我們將手術切口移向更中間，而不是直接在 radial pulse 的正上方，同時以 flap 保護 superficial radial nerve，並在手術的前後減少使用電燒，如此一來便有效減少病人手麻的情形。且亦沒有發生將 superficial radial nerve 整個剪斷的情形。與傳統大傷口相比，神經所受到的傷害相對較小。

經由我們的經驗，內視鏡摘取橈動脈在技術上是可行的，其提供了很好的移植血管來源、完美的外觀，且可以很快的回復正常活動，而侵入性小是其最大的優點，但仍須進一步觀察其長期暢通率。我們建議所有心臟外科醫師先以摘取大隱靜脈來累積內視鏡的使用經驗、熟悉操作技巧，當完成了學習曲線後再開始嘗試使用內視鏡摘取橈動脈。



表二、2003 年 9 月至 2004 年 9 月於亞東醫院接受內視鏡摘取橈動脈之冠狀動脈繞道手術患者基本資料分析

Age (year)	32~88 (mean 62)
Sex (M/F)	106/16
LVEF (%)	28~85 (mean 57)
Coronary lesions	
3VD	103
2VD	19
Procedure	
OPCAB	114
ONCAB	8
LIMA as donor	
Y graft	113
End to end extension	7
Distal anastomosis/patient	3.18
RA-LAD	22
RA-Diagonal	78
RA-Obtuse marginal	102
RA-RCA branches	69
LIMA-LAD	98
SVG to coronary artery	12
RIMA-RCA	1
Radial artery ECH	
Tourniquet time (min)	27~69 (mean 45)
Resting length (cm)	14.5~21 (mean 15.7)



表三、以內視鏡摘取橈動脈進行冠狀動脈繞道手術患者在術後七天及三個月的手部功能評估

Patient no.	POD7	After 3 months
Grasping deficit	11	0
Weakness	4	0
Numbness	47	25
Pain	49	3
Tingling	18	2

Grasping ability：可以平緩無礙的抓取物品； weakness：在緊握橡皮球 30 次後會感到疲勞；

POD7：手術後七天

第五節 內視鏡大隱靜脈摘取術

近年來，雖然心導管治療冠狀動脈阻塞有長足的進步，但冠狀動脈繞道手術在長期存活率、減少再治療始終保持優勢，即便大家公認用動脈來進行繞道手術有較好的長期暢通率，但統計顯示大隱靜脈仍然是最普遍拿來進行繞道手術的血管。然而摘取大隱靜脈本身，常常會導致一些合併症，雖然很少導致生命危險，但卻會延長住院時間、增加病患不適、增加醫療支出。大隱靜脈摘取的歷史，早在 1940 年代就非常普遍，大家所採用的方式是直接在大隱靜脈上方的皮膚切開傳統式開放性傷口的摘取，因為術後合併症較多，為了減少傷口的延續性，於是乎許多外科醫師採用間斷切口（bridged skin incision），在 1980 年代，腹腔鏡手術開始應用於一般外科，隨即蔓延外科的各個次專科，在 1990 年代，胸腔鏡手術也廣為流行，但是心臟血管外科採用內視鏡輔助進行手術卻是相當的晚，直到 1990 年代末期，內視鏡才開始被心臟血管外科應用在臨床，而最初的適用項目之一就是用來摘取移植的血管，譬如大隱靜脈。我們所採用的設備是來自 Guidant 的 Vasoview，在 1990 年代末期，從出現想法、設計原型、進行動物實驗、一路發展至人體試驗，在 2001 年便得到美國 FDA 的許可，因為很受患者的歡迎，很快的就在心臟外科醫生之間得到肯定。

為了減少傳統大隱靜脈摘取術的合併症，於是乎我們在 2001 年首度引進新的微創技術-內視鏡大隱靜脈摘取術，來改善這個缺失。

從 2001 年 3 月到 2006 年 8 月，共有 1,348 位患者在亞東醫院接受內視鏡大隱靜脈摘取手術，主要的目的是為了進行冠狀動脈繞道手術或周邊血管繞道手術。病患的治療如表四。患者如果有明顯的靜脈曲張或是大隱靜脈非常表淺，則排除此項手術。手術的執行是利用 Guidant Vasoview system 加上二氧化碳填充輔助，首先在膝蓋附近畫下 1 英吋左右的傷口用以暴露大隱靜脈，在近心端需要額外進行剝離以便 balloon trocar 的插入，接著開始充填二氧化碳，保持約 12 mmHg 的壓力，利用內視鏡頂端的圓錐體和二氧化碳的壓力沿著大隱靜脈進行剝離，將大隱靜脈周圍的組織從膝蓋到腹股溝進行環狀剝離，靜脈所殘存的分枝，則利用特製附帶電燒的剪刀進行燒灼和切除。整個手術的過程是用內視鏡觀看，外科醫師則用雙手操作包括剪刀、C 形環。最後再將大隱靜脈在腹股溝的位置進行結紮和切除，隨即整條大隱靜脈可以離體。起初我們的手術，需要兩個傷口，後來我們發展出經過皮膚結紮（圖四），傷口只剩下一個，這也算是一個小小的創作。在我們執行這一千多例的經驗中，前 300 例我們將傷口畫在膝關節以上，這可以使得操作更簡單。往後的例子，我們將傷口畫在膝關節以下，這可以使得摘取的大隱靜脈更長，而且有利於摘取小腿部分的大隱靜脈。此外，為了能夠精確的在術前評估大隱靜脈的狀況，我們在最近的 500 例，常規的使用超音波來定位大隱靜脈，並有效的在術前排除不適合的大隱靜脈，避免增加醫療支出，並有效的縮小傷口避免不必要的剝離。

在整個過程中，有 19 位患者需要額外的傷口去處理出血，主要重大的合併症多發生在早期的經驗，又以二氧化碳栓塞為主，這一些經驗和我們的處置將在未來的章節另行陳述。其他的合併症也詳列在表四。內視鏡手術是需要相當技巧的，從我們的經驗看來，前 50 位患者平均摘取的時間 68 分鐘，而最後 200 位患者平均摘取的時間是 23 分鐘。超過三分之一的患者會在大腿的範圍出現瘀血，平均約莫兩個禮拜可以消退。非常少數的患者出現傷口癒合不良，需要較長時間的傷口護理，或是額外的清創手術。傷口癒合不良最常見的理由，是組織液和淋巴液的滲出，使用彈性繃帶壓迫可以改善。局部的感染也非常少見，如果有局部的紅腫熱痛狀態，我們會視同蜂窩性組織炎，給予靜脈抗生素治療。除了上述少數及輕微的合併症以外，所有的患者都對這樣的傷口比起傳統的方式有相當高的評價。

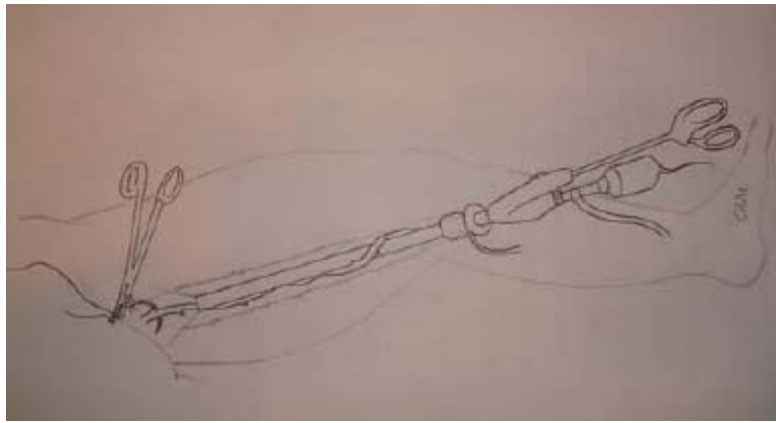
回顧這過去 50 年以來，內視鏡大隱靜脈摘取術可以說是心臟外科醫師最快接受的一種手術方式。主要是微創手術的觀念，再加上它的安全與有效，雖然技術難度並不低。有相當多的證據顯示，內視鏡大隱靜脈摘取術可以顯著的減少術後的傷口疼痛，縮短住院時間，縮短臥床的時間，進行早期復建，縮短住院天數，提供美觀的傷口，和提升患者的滿意度 (Seabolt PB, 2003; Bitondo JM, 2002; Patel AN, 2001; Kiaii B, 2002; Schurr UP, 2002; Felisky C, 2002)。它甚至可以減少術後門診的次數 (Allen KB, 2003)，前瞻性隨機分配的研究顯示，傳統的大隱靜脈摘取術本身就是產生傷口合併症的主要危險因子 (Allen KB, 2000; Griffith GL, 2000)。而內視鏡大隱靜脈摘取術所獲得的血管，在組織型態、六個月暢通率、和五年的 event-free survival，都與傳統手術相當 (Allen KB, 2003; Kiaii B, 2002; Yun KL, 2005; Rodrigus IE, 2001)。這也給了我們更多的鼓勵，區須從事這一項新的手術，這也給了我們一些啟發，想要利用這個手術來進行我們的臨床研究，我們研究的成果將在後面的章節為各位陳述。

從我們累積的經驗看來，對所有的初學者，我們有下列的建議。首先，對於太過表淺的大隱靜脈不要嘗試，太粗的大隱靜脈也不要嘗試，掌握大隱靜脈的位置是有利的，因此術前常規的使用超音波來為大隱靜脈定位，是一項非常有用的好方法 (Alexander MJ, 2005)。在進行內部剝離的過程當中，要讓圓錐剝離器平行於大隱靜脈，避免無謂的受傷。選擇下刀的位置也非常重要，對初學者而言選擇膝蓋上的傷口較為容易，因為膝蓋附近的軟組織較少、分枝又多，不易排除困難。摘取小腿的大隱靜脈難度較高，對初學者而言，不如摘取兩邊大腿的大隱靜脈。使用 balloon trocar 時需額外小心，氣球的壓力會造成遠心端靜脈的受傷，可能對移植後長期的暢通率造成影響。在我們初期的經驗當中，利用大隱靜脈進行 sequential anastomosis，曾有兩例發生冠狀動脈繞道術後 acute graft thrombosis，發生栓塞的部位恰好是 balloon trocar 所壓迫的位置，因此我們高度的懷疑的壓迫以及術後栓塞的相關性。此外，二氧化碳的充填壓力也有相當的考量，起初我們發現有少數的患者會發生皮下氣腫，在我們常規的使用經食道超音

波後，我們發現二氧化碳栓塞的現象，有游離的氣泡出現在心臟腔室裡面，甚至會導致嚴重的休克，需要急救。我們定量了發生的機率，也找到了降低發生機率的方法，也就是降低二氧化碳的充填壓力，從 15 mmHg 降到 12 mmHg。有效利用手術的時間也是很重要的，因為即便少量的出血，隨著時間的累積，也會嚴重的影響內視鏡的有效視野。是否需要再摘取大隱靜脈的同時給予 Heparin，並沒有定論，我們早期的經驗發現給或不給予 Heparin，對長期追蹤 major cardiac adverse events 並沒有差別。

在這幾年的連續學習，示範演出和回答問題，這些教學相長的過程讓我個人相信，內視鏡大隱靜脈摘取術可以提供患者、醫療人員、和醫療機構三贏的局面。學習使用內視鏡來摘取大隱靜脈是心臟血管外科醫師必要的工作之一。





圖四、經皮膚結紮示意圖。此法可將近心端的傷口省略，僅以一個傷口即可完成內視鏡隱靜脈摘取手術。

表四、2001 年 3 月到 2006 年 8 月於亞東醫院進行內視鏡大隱靜脈摘取術之冠狀動脈繞道手術患者基本資料及相關合併症

No. of patients	1,348
Sex (M/F)	945/403
Age	67.2±6.9
Indications	
CABG	1,309
PAD	35
EC-IC bypass	2
Portal vein reconstruction	1
Innominate vein construction	1
Harvest time (min): first 50/last 200	68/23
Conversion (limited)	19
Drain	17
Complications	
Hematoma	25
Wound infection	16
Wound dehiscence/poor healing	19
Overlying skin necrosis	1
Overall surgical revision	13
Numbness	169
CO ₂ embolization (bubbles shown on TEE)	143

第六節 內視鏡大隱靜脈摘取手術於臨床上的優缺點

內視鏡大隱靜脈摘取術相較於傳統的方法，它的好處是顯而易見的，美觀的結果、比較低的侵襲性、和更快速的恢復都是患者津津樂道的優點。個人在亞東醫院進行的冠狀動脈繞道手術，從我們開始引進這項新的技術以後，患者主動選擇內視鏡手術的比例超過八成，其中無法使用內視鏡手術的原因，大多是因為經濟上的困難，因為現今台灣健保制度對內視鏡大隱靜脈摘取手術所需要的額外器械，並沒有給付，患者需要額外花費相當的金額來支付這項新的材料。少部分是因為大隱靜脈本身解剖構造的影響，並不適合使用內視鏡手術。

在我們推廣這項技術的同時，有越來越多的證據顯示，這項技術可以帶給患者更多的福利，從臨床的角度來看，可以降低感染率、造成更少的合併症、容許患者更早步行、縮短住院時間、改善美觀、和整體的滿意度 (Seabolt PB, 2003; Rodrigus IE, 2001; Kiaii B, 2001; Schurr UP, 2002)。更有隨機分配前瞻性的研究顯示，傳統的大隱靜脈摘取手術本身就是導致傷口合併症最重要的危險因素 (Allen KB, 2000; Bitondo JM, 2002)。在內視鏡摘取的過程中，使用器械對靜脈週邊的組織進行剝離清除，這種方式是否會導致靜脈本身的受傷也曾經引發關注，許多研究已經顯示，進行組織學評估，從內皮細胞、elastic lamina、平滑肌肉層、甚至外層的結締組織，內視鏡手術和傳統手術的結果並沒有差異 (Griffith GL, 2000)，也沒有臨床上重要的組織學破壞 (Kiaii B, 2002)。有學者甚至針對大隱靜脈內皮細胞的存活能力進行研究，他們將不同方式所摘取的大隱靜脈，取下內皮細胞進行培養，發現影響內皮細胞存活的因素主要是溫度，將血管打漲的機械力或是 papaverine 的影響有限且結果並不一致，至於手術的方法本身並沒有影響 (Alrawi SJ, 2001)。至於電子顯微鏡的檢查，早在這個技術開始之初，就已經有相當完整的報告，研究人員利用掃描電子顯微鏡和穿透電子顯微鏡分別比較不同的手術方式所摘取的大隱靜脈，並給予不同的臨床狀況，包括溫度的改變、通脹壓力的不同、和使用血管擴張劑，進行觀察內皮細胞的分離、脫落、膠原蛋白的暴露、和內皮細胞的水腫，發現手術方法的不同並不會帶來內皮細胞本身的變化 (Alrawi SJ, 2001)。更有一群研究人員比較內視鏡和傳統手術所摘取的大隱靜脈內皮細胞，針對 intercellular adhesion molecule-1、vascular cell adhesion molecule-1、interleukin-1、interleukin-2、interleukin-10 等細胞激素的釋放研究發現，二者並沒有統計學上的意義 (Alrawi SJ, 2000; Alrawi SJ, 2001; Alrawi S, 2002)。

然而，再多的基礎研究的證據都比不上臨床結果來的直接而有力。於是乎長期的暢通率或是不良事件發生率能否改善或是與傳統的手術方式相近，才是我們繼續執行內視鏡手術最有力的後盾。針對六個月的血管暢通率，一份重要的研究利用 200 位接受冠狀動脈繞道手術的患者，以前瞻性隨機分組的方式接受傳統和內視鏡手術，並在六個月後的血管攝影追蹤這些大隱靜脈暢通的情形。在 144

位接受血管攝影的患者之中，總共有 336 個隱靜脈的吻合口接受評估，在六個月內整體的隱靜脈阻塞率在內視鏡摘取手術方式這一組達到 21.7%，而傳統開放性傷口的這一組達到 17.6%。此外大隱靜脈狹窄超過 50%者，在內視鏡摘取這一組有 10.2%，而傳統摘取這一組有 12.4%，總括而言，內視鏡大隱靜脈摘取手術本身並不是隱靜脈繞道手術後阻塞的危險因素（odds ratio 1.15），整體的暢通率取決於靜脈本身、繞道手術的標的物、和患者本身的臨床特質，而非摘取靜脈的方式（Yun KL，2005）。另外一篇研究則指出，在隨機採用內視鏡和傳統方式來摘取大隱靜脈之後，完成冠狀動脈繞道手術，接著再長期追蹤術後的重大心臟血管意外，譬如死亡、心肌梗塞、和復發心絞痛。這兩種不同手術方式所摘取的大隱靜脈，在五年後導致患者發生重大心臟血管意外的機會是相同的（分別是 75%、74%），反倒是術後傷口的合併症，和必須為了傷口回門診複診的機會（分別是 1.5 和 6 人次）在傳統的手術這一組有明顯的上升（Allen KB，2003）。這兩項臨床研究的結果，也提供我們繼續執行內視鏡大隱靜脈摘取手術的堅定信心。

到目前為止，仍然沒有此項技術長期暢通率的資料，一段血管經由摘取手術、保存、移植、吻合手術等動作，再加上患者的各種因素，想要經過良好的控制變因，而產生長期暢通率的比較，可想而知非常的困難。干擾的因素包括患者的遺傳體質，各項生化條件，生活型態，手術摘取的方式、技巧的純熟度、摘取的時間，保存的方式、時間、條件、溫度、是否使用血管擴張劑、是否使用壓力來過度膨脹，繞道手術的策略、血管吻合的品質、遠端對血流量的需求，患者對藥物的順從性，以及患者是否願意再接受侵入性的檢查，這些因素使得這方面的研究有相當高的困難度。因此，大多數的學者使用內皮細胞在型態和功能上是否獲得完整保存，當作是大隱靜脈是否受傷、和能否擁有長期暢通的另外一種指標。

承襲著以上種種微創的趨勢，我個人在過去這八年臨床醫學研究所博士班就讀期間，主要的研究題目是：內視鏡大隱靜脈摘取術的臨床利用、注意事項和血管內皮功能的研究。

第三章 研究方法與材料

第一節 如何減少二氧化碳栓塞

(一) 二氧化碳栓塞在進行內視鏡摘取大隱靜脈手術時的影響及嚴重性

內視鏡大隱靜脈摘取術在有限的文獻資料中，優點是顯而易見的，但在引用任何一項新的技術同時，小心翼翼地瞭解它的缺點和可能導致的合併症，卻是非常重要的，尤其對生命攸關的心臟血管外科手術來說更是如此。如同前文所提，使用內視鏡摘取血管，內視鏡材料本身並沒有獲得全民健保的給付，於是乎首當其衝的缺點就是經濟上的考量，患者如果不能額外負擔這項醫療費用，就沒有辦法接受這項新的技術與服務，這當然是未來保險給付制度需要重新研議的一項議題。此外，因為這項技術出現在從未接受過內視鏡訓練的心臟血管外科醫師，熟悉這項技術需要一段時間，也就是說有一定的學習曲線，在個案數有限的情況下，使用內視鏡的技術不見得會為患者帶來更好的結果。身為台灣甚至是亞洲使用這項技術的先驅者，我們在學習的過程中努力思考並且記錄這項技術可能帶來的特有的合併症，因為這項技術需要使用二氧化碳充氣，然而二氧化碳充氣也導致特有的合併症，例如皮下氣腫、pneumoperitoneum 和二氧化碳栓塞。

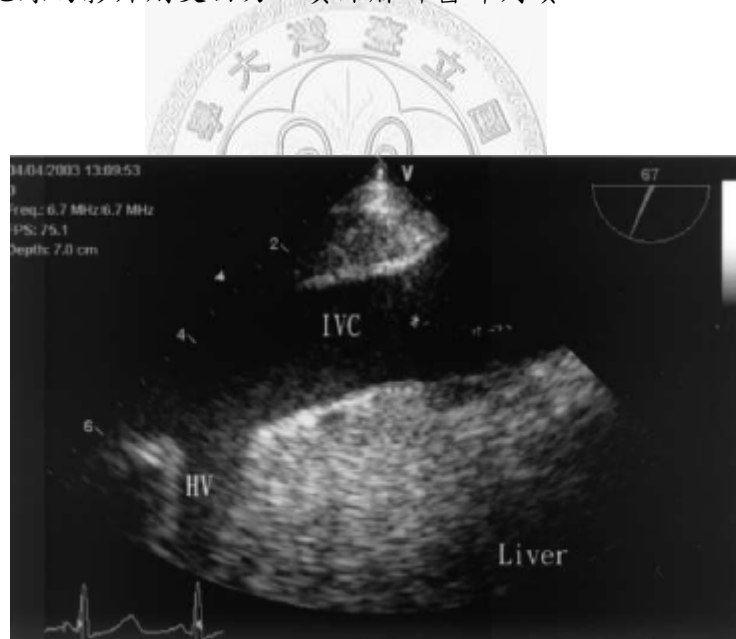
過去在進行冠狀動脈繞道手術時，常以切開大傷口的方式摘取大隱靜脈，但隨著內視鏡技術的發展，已有許多研究指出，以內視鏡方式摘取大隱靜脈可減少傷口併發症的發生（Allen KB, 1998）縮短住院時間、降低術後疼痛感、且提升病人的手術滿意度（Kiaii B, 2002；Crouch JD, 1999）等。然而，在進行內視鏡手術時，常常運用二氧化碳充氣的技術來輔助手術進行，其藉由二氧化碳產生一個皮下通道，幫助內視鏡摘取大隱靜脈的進行，並可降低血管損傷與血腫（Chavanon O, 2000）。二氧化碳栓塞在使用腹腔鏡時極少發生（Herron DM, 1999；Philips J, 1976），但使用內視鏡摘取大隱靜脈時是否會有二氧化碳栓塞的情形卻仍是未知數，目前僅有文獻指出（Chavanon O, 2000；Patel AN, 2001；Veancic JM, 2000；Carpino PA, 2000；Felisky CD, 2002），在超過 600 個使用二氧化碳輔助內視鏡摘取大隱靜脈的病人中，並沒有栓塞的現象，但一個發表於 1999 年的病例報告卻指出，使用內視鏡摘取大隱靜脈時，一旦造成二氧化碳栓塞可能會帶來生命危險，是在病人安全上值得關注的課題（Chavanon O, 1999）。目前用於偵測二氧化碳是否栓塞最有效的方法是使用經食道超音波（transesophageal echocardiography, TEE），因此，本研究目的在於探討以經食道超音波偵測二氧化碳輔助內視鏡摘取大隱靜脈進行冠狀動脈繞道手術時，發生二氧化碳栓塞的影響與其嚴重性。

I. 研究方法

自 2001 年 7 月開始，亞東醫院開始進行內視鏡大隱靜脈摘取術，前三個月

進行了約 50 個案例來熟悉這項新技術，待技術成熟後開始進行本研究，收集了進行冠狀動脈繞道手術或股動脈-髂動脈接合手術的案例共 405 個，但在這些收案病人中，若病人的大隱靜脈曾因冠狀動脈繞道手術或周邊動脈阻塞性疾病而摘除則予以排除，所有受試者在手術前均按照常規注射預防性抗生素。

受試者以 3 至 5 $\mu\text{g/kg}$ fentanyl 和 5 mg/kg thiopental 誘導進行全身麻醉，以 0.1 mg/kg rocuronium 幫助插管，並以脈動式血氧計（pulse oximetry）、呼吸末二氧化碳測定儀（end-tidal CO_2 ），動脈導管（arterial line）、肛溫（rectal temperature）、中央靜脈/肺動脈導管（the central venous/pulmonary artery catheters）等儀器監控病人狀況，在病人完全麻醉後，插入經食道超音波的探頭（TEE probe, 6T, GE Vingmed Medical）進行常規心臟功能與心肌律動的檢查，接著將探頭更深入至胃以順時針旋轉，確認肝臟中的下腔靜脈以避免影像受到靜脈裡血液與藥物的影響，並將超音波的投射角度調整 30° 至 70° 以確認下腔靜脈與肝靜脈的長軸（圖五），當下腔靜脈與肝靜脈的位置確定後，便把探頭固定在此，麻醉醫師以經食道超音波持續監控下腔靜脈，並在進行內視鏡手術時將影像紀錄下來，所記錄的影片則交由另一資深麻醉醫師判讀。



圖五、以經食道超音波在使用內視鏡及二氧化碳充氣時觀察栓塞情形

術前並未執行任何靜脈系統定位的動作，所有的內視鏡手術均由經驗豐富且接受過專業訓練的外科醫師或助手操作，所有病人均使用 Vasoview Uniport System (Guidant) 的器械。首先，在膝蓋內側、大隱靜脈上方縱切約 2 公分，進行大隱靜脈的分離，並將 Balloon trocar 插入，以 15 mmHg 的壓力注入二氧化碳以產生一個皮下通道，接著以內視鏡將大隱靜脈分離至鼠蹊部，為了避免大量

出血及可能產生的二氧化碳栓塞，大隱靜脈的分枝血管均以 bipolar scissor 燒斷，再超越大隱靜脈近端切開，將大隱靜脈綁住剪斷。整個使用內視鏡的過程均以經食道超音波監控，若看到大量二氧化碳氣泡生成則立即終止充氣，等檢查發現可能的進氣位置且排除後再開始充氣，若無法確定則本次靜脈摘取不再使用二氧化碳。



（二） 二氧化碳栓塞與充氣壓力之關連

因為臨床的需要我們開始大量的使用內視鏡來摘取大隱靜脈，我們累積的經驗讓我們發現別人所沒有發現的合併症，為了提高這項新技術的安全性，我們進行的下一項的研究，希望減少內視鏡摘取大隱靜脈時的二氧化碳栓塞，本研究目的在探討使用二氧化碳輔助內視鏡手術時，二氧化碳栓塞的發生是否會隨著二氧化碳充氣壓力的降低而減少。

I. 研究方法

自 2003 年 8 月至 2005 年 4 月，共有 498 名接受 OPCAB 的病患納入收案，但若病人的大隱靜脈曾因冠狀動脈繞道手術或周邊動脈阻塞性疾病而摘除則予以排除。受試者被隨機分配為高壓組與低壓組，其二氧化碳充氣壓力分別為 15 mmHg 及 12 mmHg，壓力由開刀房內的流動護士調整，開刀醫師及麻醉醫師在術中並不清楚實際壓力值。

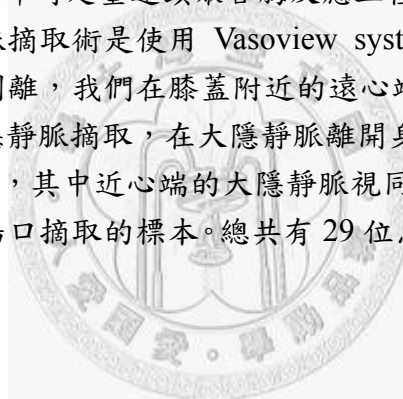
病患以 fentanyl 誘導進行全身麻醉，再以 etomidate 及 rocuronium 幫助插管，麻醉後放入 arterial line、rectal temperature、central venous 或 pulmonary artery catheter 等監控病人狀況，當病患完全麻醉後插入經食道超音波的探頭（TEE probe，6T，GE Vingmed Medical）進行常規心臟功能與心肌律動的檢查，接著將探頭更深入至胃以順時針旋轉，確認肝臟中的下腔靜脈以避免影像受到靜脈裡血液與藥物的影響，並將超音波投射的角度調整 30-70°以確認下腔靜脈與肝靜脈的長軸，當下腔靜脈與肝靜脈的位置確定後，便把探頭固定在此，麻醉醫師以經食道超音波持續監控下腔靜脈，並在進行內視鏡手術時將影像紀錄下來，所記錄的影片則交由另一資深麻醉醫師判讀。

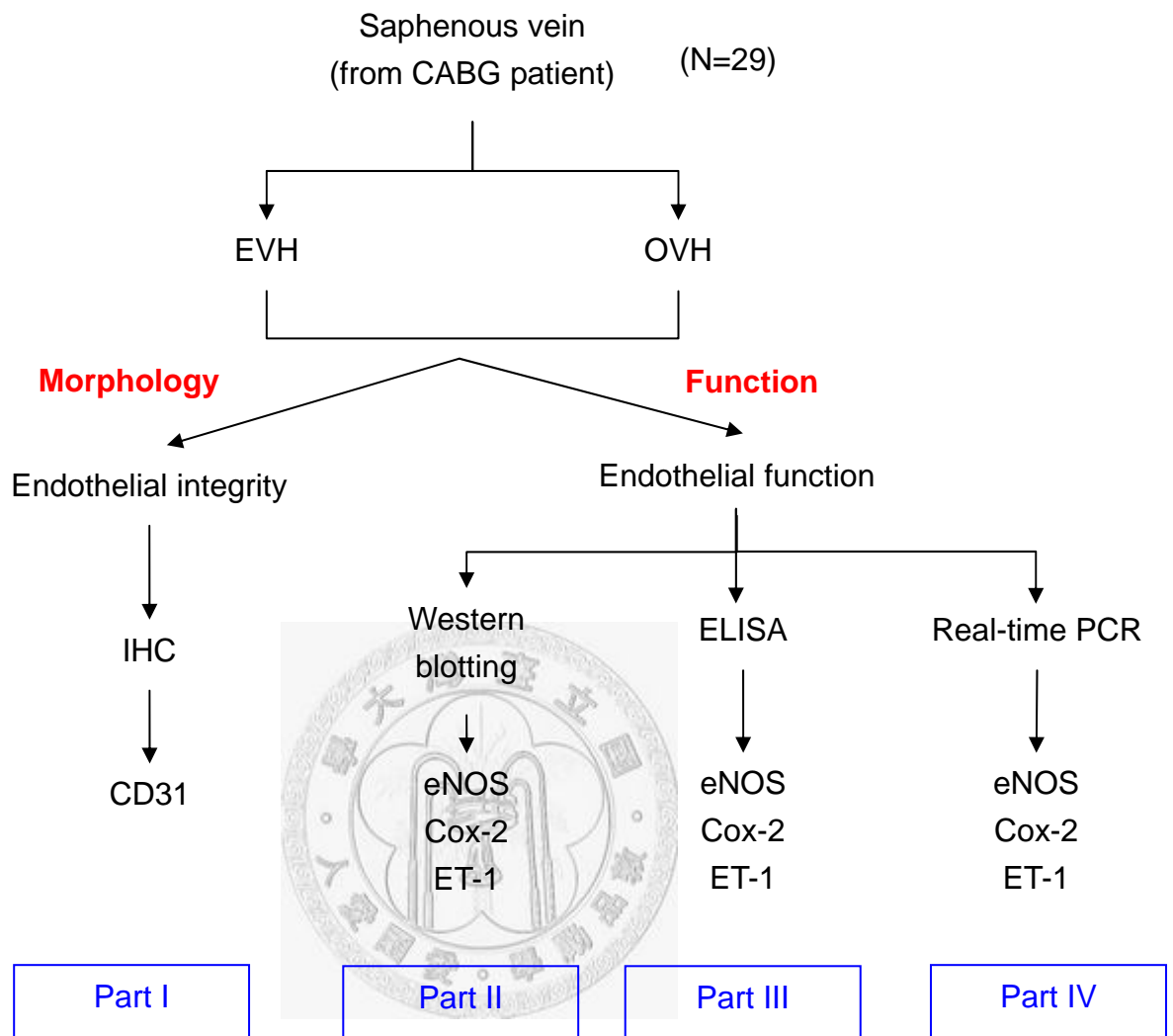
所有的內視鏡手術均由具有執行超過 100 例經驗且接受過專業訓練的外科醫師操作，所有病人均使用 Vasoview Uniport System（Guidant）的器械。

第二節 內視鏡大隱靜脈摘取手術對內皮細胞的影響

雖然使用內乳動脈來進行冠狀動脈繞道手術，有較好的長期暢通率，一項統計顯示，大隱靜脈仍然是最常被使用來進行冠狀動脈繞道手術的材料（Seabolt PB，2003；Bitondo JM，2002）。大隱靜脈摘取的過程內皮細胞是否受損，對長期的暢通率扮演相當重要的角色（Patel AN，2001）。內皮細胞的受損可能會導致血管內膜增生，進而影響血管的暢通（Yun KL，2005；Rodrigus IE，2001；Patel AN，2001）。到目前為止，許多研究顯示用內視鏡摘取的靜脈血管內皮和傳統開放性傷口所摘取的靜脈血管內皮，在型態上和免疫組織化學染色上並沒有差異。進行繞道手術六個月後的血管攝影追蹤發現，用內視鏡摘取的靜脈和傳統開放性傷口所摘取的靜脈，在血管阻塞的機會並沒有差別（Yun KL，2005）。在五年之內Major adverse cardiac event-free survival在兩邊患者之間沒有差別（Allen KB，2003）。於是乎為了釐清靜脈血管內皮受傷的情形，我們進行了一系列探討。

整體研究架構如下圖，分別針對型態與功能二部分進行研究，以組織免疫染色、定量免疫酵素分析及即時定量連鎖聚合酶反應三種實驗方法來進行。如同前段文章，內視鏡大隱靜脈摘取術是使用 Vasoview system。當我們進行大隱靜脈摘取，內視鏡完成血管剝離，我們在膝蓋附近的遠心端再額外開一個 2 cm 的傷口，進行開放傷口的大隱靜脈摘取，在大隱靜脈離開身體以後，兩端分別摘取 5 mm 的大隱靜脈當作標本，其中近心端的大隱靜脈視同內視鏡摘取的標本，遠心端的大隱靜脈視同開放傷口摘取的標本。總共有 29 位患者共摘取 29 對的大隱靜脈標本進行研究。

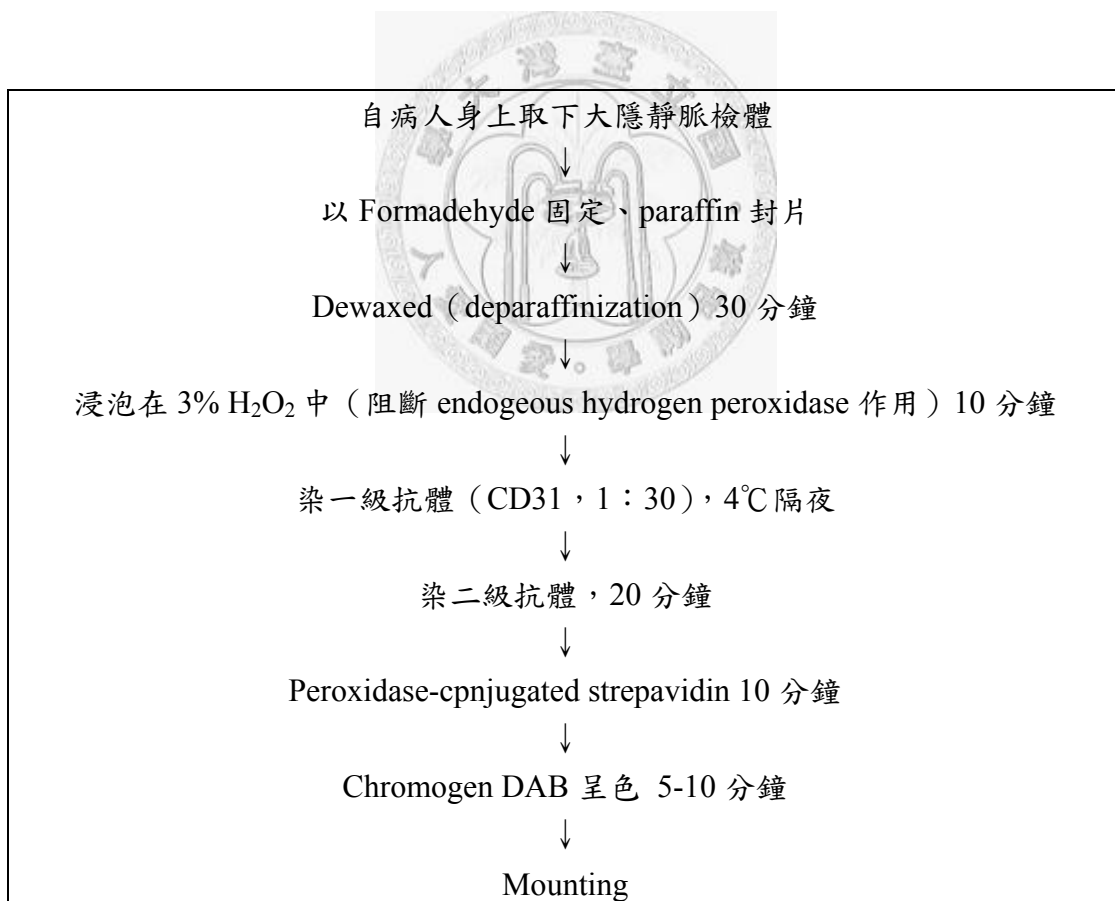




(一) 以 CD31 進行血管內皮形態的研究

CD31 是免疫球蛋白家族的一員，在血管的組織中主要表現在內皮細胞，因此可以當作內皮細胞的一個鑑別工具。

大隱靜脈檢體自患部取下後，以免疫組織化學染色法 (Immunohistochemistry, IHC) 進行血管內皮形態的分析，實驗操作步驟如下圖。大隱靜脈的標本經由福馬林固定，再加以石臘包埋然後切片，接著使用 CD31 的單株抗體進行染色。所使用的單株抗體是 Monoclonal anti-CD31 (PECAM-1) antibody (clone JC70A, Dako, Denmark)。此外，所有的標本加染 hematoxylin，再以顯微鏡鑑別內皮細胞被染色的程度。我們設計了一個評分標準，根據 CD31 陽性染色的部分佔整圈血管圓周的比例，分為：0 = none, $1 \leq 10\%$, $2 = 10-25\%$, $3 = 25-50\%$, $4 = 50-75\%$, $5 = 75-100\%$ 用來評估血管內皮受損的比率。每個標本分別由三個獨立而且有經驗的研究員進行評分，然後計算平均。



(二) 以血管內皮中 endothelial nitric oxide synthase (eNOS)、endothelin-1 (ET-1)、和 cyclooxygenase-2 (COX-2) 進行血管內皮功能的研究

一氧化氮是 90 年代在相當受重視的一個分子，它可以保持血管的放鬆、避免血栓的形成，可以說是維持血管內皮功能最重要的一個成分。一氧化氮的形成，來自 endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 和 inducible nitric oxide synthase (iNOS)。當血管內皮受損時，會因為 eNOS 的減少，而使得一氧化氮的量減少，造成血栓形成、血管收縮、和血管的阻塞。因此評估經由不同手術方式所摘取的大隱靜脈，它的內皮細胞 eNOS 的表現，可以當作是間接鑑別不同手術方式優缺點的一種比較方式。為求慎重起見，除了前述以 CD31 評估血管內皮細胞的形態外，我們希望用更完整的面向來評估內皮細胞的功能，如 endothelin-1 (ET-1)、和 cyclooxygenase-2 (COX-2)。其中 NO 和 ET-1 是血管內皮細胞主窄血管平滑肌收縮或舒張的重要分子，也在血管粥狀動脈硬化扮演重要的角色。COX-2 則被認為是引發術後發炎的一個重要成分。

此部分的研究可分為二部分，分別針對蛋白質和 RNA 進行分析。

I. 蛋白質分析

新鮮的大隱靜脈標本以無菌器械將周圍多餘的組織切除，剝碎放入液態氮急速冷凍，再保存在-80℃的冰箱。進行蛋白質分析時，將組織自冰箱取出磨碎，使用萃取溶液進行均質化並離心，收集上清液進行可溶性蛋白質的定量，再利用西方墨點分析或定量酵素免疫分析進行 eNOS、ET-1 及 COX-2 蛋白質分析。

1. 試驗試劑

- (1) Tris (base), Mallinckrodt Baker Inc., NJ, USA
- (2) Sodium dodecyl sulfate (SDS), PIERCE Biotech., IL, USA
- (3) Proteinase inhibitor cocktail, Sigma-Aldrich, Inc., MO, USA
- (4) Millipore express PES membrane, MillexGP filter unit, Millipore, Co, Ireland
- (5) Amicon Ultra-4 (30K) centrifugal filter device, Millipore Co., MA, USA
- (6) BCA Protein Assay kit, Thermo Fisher Scientific Inc., IL, USA
- (7) PageRuler prestained protein ladder, Fermentas International Inc., Ontario, Canada
- (8) Mouse anti-actin monoclonal antibody, Chemicon International, Inc., CA, USA

- (9) Phospho-eNOS (Ser1177) antibody, Cell Signaling Technology Inc., MA, USA
- (10) eNOS/NOS Type III, BD Transductional Laboratories, BD Biosciences Pharmingen, CA, USA
- (11) Mouse anti-human cyclooxygenase 2 (COX 2) monoclonal antibody, Chemicon International Inc., CA, USA
- (12) Goat anti mouse IgG (H&L) peroxidase conjugated affinity purified antibody, Chemicon International, Inc., CA, USA
- (13) ECL Plus western blotting detection reagents, Amersham Biosciences UK Limited, UK
- (14) Quantikine human eNOS immunoassay, R&D Systems Inc., MN, USA
- (15) QuantiGlo human Endothelin-1 immunoassay, R&D Systems Inc., MN, USA
- (16) TiterZyme human cyclooxygenase-II enzyme immunometric assay kit, Assay Designs Inc., MI, USA

2. 檢體收集

在開刀房內取下病人大隱靜脈後，儘速放入生理食鹽水並確保整段檢體均浸潤於試劑中，於無菌操作台在液面下將檢體剪碎，放入冷凍小管並以液態氮急速冷凍，保存於-80℃。

3. 蛋白質萃取

檢體自-80℃取出置於冰上回溫，每檢體秤重約 30 mg，配製萃取溶液，以均質機將組織打散，離心收集上清液進行可溶性蛋白質含量測定。詳細步驟如下。

檢體秤重約 30 mg



每管加入 1 mL 萃取溶液，置冰上作用 30 分鐘，萃取溶液配方如下：

Sample number	1
ddH ₂ O (μL)	878.5
1.0 M Tris (pH7.4) (μL)	20
10% SDS (μL)	100
protease inhibitor (μL)	1.5
Total volume (mL)	1



以組織均質機（polytron）把組織打散



離心 4°C、12,000rpm、15 分鐘



收集上清液至 15 mL 離心管
（重複離心、收集上清液共三次）



再加入 1 mL 萃取溶液混勻，定量至 4 mL



以過濾膜過濾至 Amicon Ultra 離心管



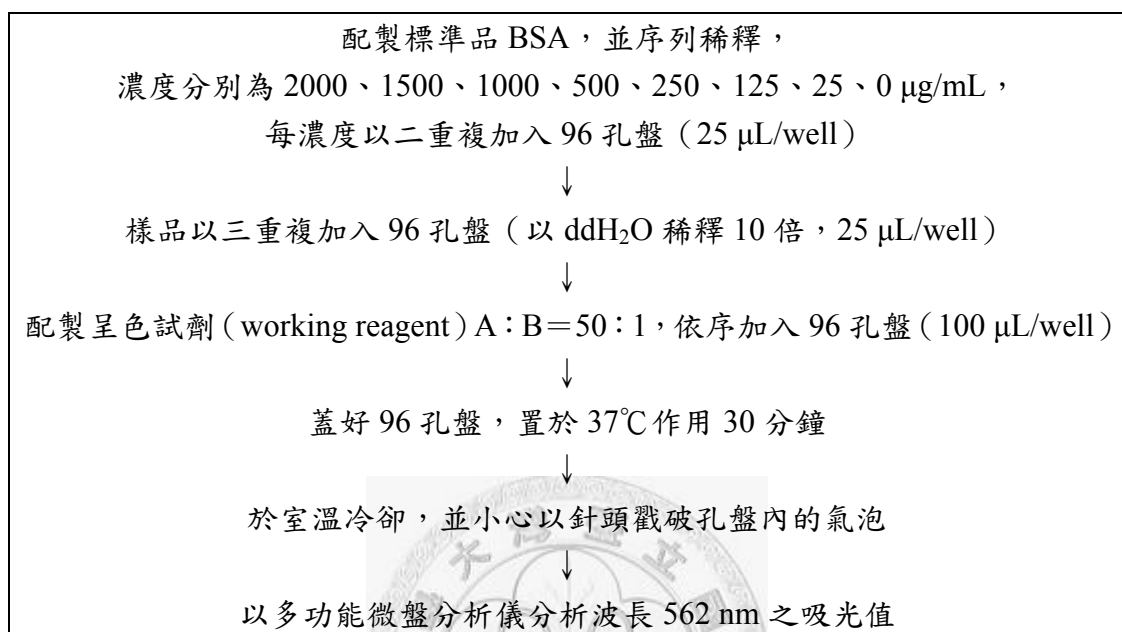
離心 4°C、4,000rpm、20 分鐘



收集上清液至微量離心管，
進行蛋白質含量測定，最後保存於-80°C

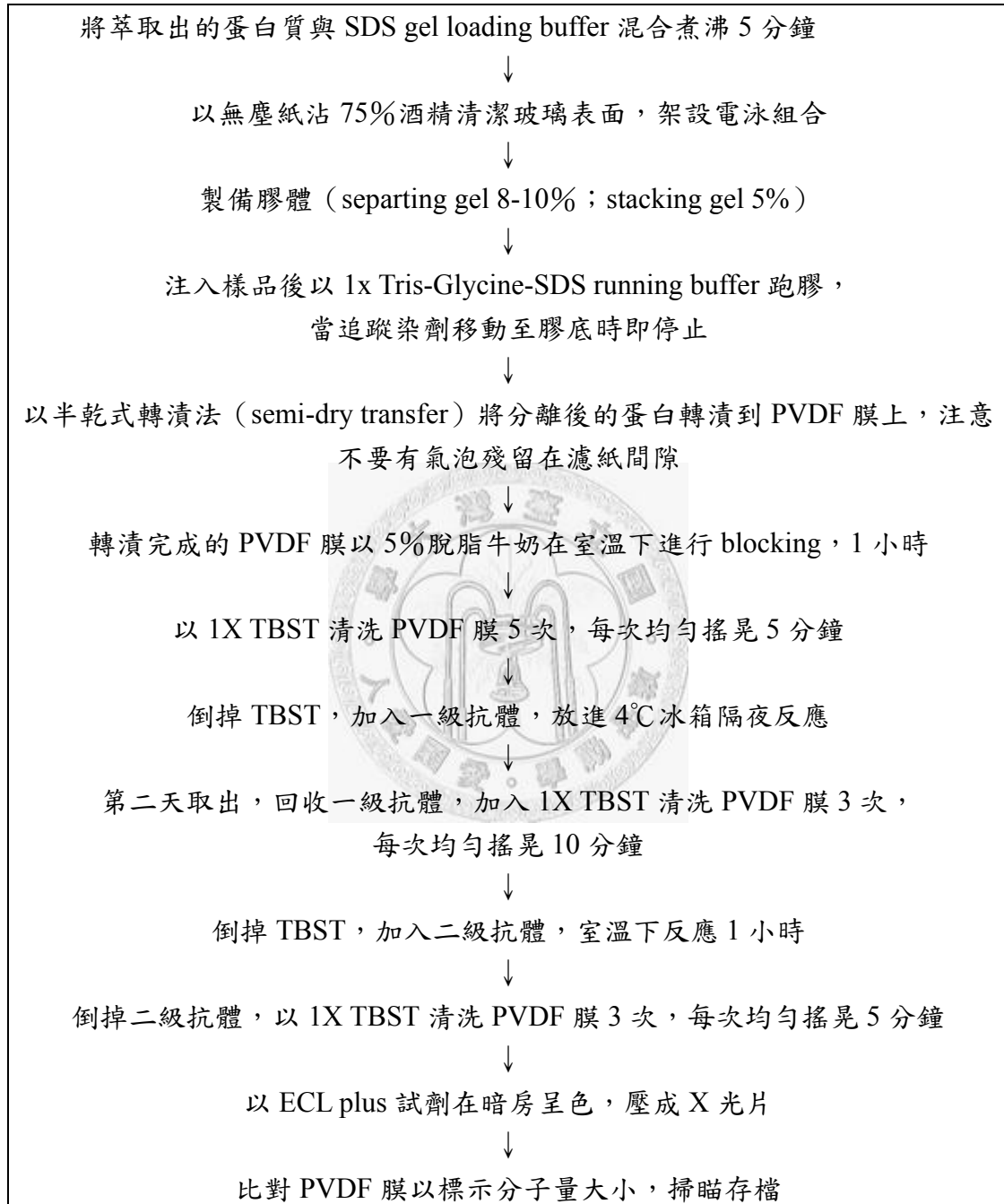
4. 蛋白質含量測定

使用 BCA assay 測定可溶性蛋白質濃度，參考操作手冊進行實驗，步驟如下：



5. 西方墨點分析：

(1) 實驗步驟



(2) 實驗溶液配方

4X SDS gel-loading buffer (4X dye), -20°C

Reagent	Volume
ddH ₂ O	10 mL
1.0 M Tris-HCl, pH6.8 (stock)	10 mL
SDS	4.0 g
Bromophenol Blue	0.2 g
Glycerol	20 mL
Total	40 mL

Divide into 1.5 mL eppendorffs, 800 μ L/tube.
Add 200 μ L/tube 2-mercaptoethanol before use.

10% SDS-PAGE

Reagent	Volume (For 1 piece of 1.5 mm)
ddH ₂ O	4000 μ L
30% acrylamide mix (acrylamide:Bis=29:1) (stock)	3300 μ L
1.5 M Tris-HCl, pH8.8 (stock)	2500 μ L
10% SDS (stock)	100 μ L
10% APS (stock)	100 μ L
TEMED (added last)	40 μ L
Total	10 mL

5% Stacking gel

Reagent	Volume (For 1 piece of 1.5 mm)
ddH ₂ O	1400 μ L
30% acrylamide mix (acrylamide:Bis=29:1) (stock)	330 μ L
1.0 M Tris-HCl, pH6.8 (stock)	250 μ L
10% SDS (stock)	20 μ L
10% APS (stock)	20 μ L
TEMED (added last)	20 μ L
Total	2 mL

30% Acrylamide/Bis mix , 4°C , dark

Reagent	Volume
Acrylamide/Bis 29:1 solution (40%)	75 mL
ddH ₂ O	25 mL
Total	100 mL

1.5 M Tris-HCl, pH8.8, 4°C

Reagent	Volume
Tris (base)	36.34 g
ddH ₂ O	200 mL
Total	200 mL

Adjust pH value to 8.8 by 6N HCl.

1.0 M Tris-HCl, pH6.8, 4°C

Reagent	Volume
Tris (base)	12.113 g
ddH ₂ O	100 mL
Total	100 mL

Adjust pH value to 6.8 by 6N HCl.

10% SDS, RT

Reagent	Volume
SDS	10 g
ddH ₂ O	100 mL
Total	100 mL

Divide into 15 mL centrifuge tubes, 10 mL/tube. Vortex before use.

10% APS, -20°C

Reagent	Volume
Amonnium persulfate (APS)	1 g
ddH ₂ O	10 mL
Total	10 mL

Divide into 1.5 mL eppendorffs, 1.0 mL/tube.

1x Tris-Glycine-SDS running buffer, RT

Reagent	Volume (for 1 electrophoresis tank)
10x running buffer (stock)	100 mL
ddH ₂ O	900 mL
Total	1 L

10X Tris-Glycine-SDS running buffer, 4°C

Reagent	Volume	Final conc.
Tris (Base)	30 g	0.25 M
Glycine	144 g	2 M
SDS	10 g	0.1 M
Total	1000 mL	

Anode buffer I, pH10.4, 4°C

Reagent	Volume	Final conc.
Tris (base)	18.171 g	300 mM
Methanol	50 mL	10%
Total (add ddH ₂ O)	500 mL	

Adjust pH value to 10.4 by 5N NaOH or 6N HCl.

Anode buffer II, pH10.4, 4°C

Reagent	Volume	Final conc.
Tris (base)	1.514 g	25 mM
Methanol	50 mL	10%
Total (add ddH ₂ O)	500 mL	

Adjust pH value to 10.4 by 5N NaOH or 6N HCl.

Cathode buffer, pH9.4, 4°C

Reagent	Volume	Final conc.
Tris (base)	1.514 g	25 mM
Glycine	1.501 g	400 mM
Methanol	50 mL	10%
Total (add ddH ₂ O)	500 mL	

Adjust pH value to 9.4 by 5N NaOH or 6N HCl.

5% blocking buffer (fresh-prepared, for 1 piece)

Reagent	Volume
Non-fat milk	2.5 g
1x PBS (sterile, stock)	50 mL
Total	50 mL

1x TBST, RT

Reagent	Volume
10x TBS (stock)	400 mL
Tween-20	2 mL
Total (add ddH ₂ O)	4 L

10x TBS, pH7.6, 4°C

Reagent	Volume	Final conc.
Tris (base)	24.228 g	0.2 M
NaCl	87.66 g	1.5 M
Total (add ddH ₂ O)	1000 mL	

Adjust pH value to 7.6 by 6N HCl.

6. 定量酵素免疫分析：

(1) eNOS：實驗方法參考原廠操作手冊進行，步驟如下。

配製溶液		<table><tr><th colspan="2">Wash buffer</th></tr><tr><td>25X Concentrate</td><td>1 mL</td></tr><tr><td>ddH₂O</td><td>24 mL</td></tr></table>							Wash buffer		25X Concentrate	1 mL	ddH ₂ O	24 mL
Wash buffer														
25X Concentrate	1 mL													
ddH ₂ O	24 mL													

eNOS standard								
Standard	Stock	A	B	C	D	E	F	G
Conc. (pg/mL)	4000	2000	1000	500	250	125	62.5	0
Concentrate (μL)	60	300	300	300	300	300	300	150
Dilute source	-	A	B	C	D	E	F	-
RD5K (μL)	540	300	300	300	300	300	150	300

↓

分別加入標準品（二重複）及樣品（三重複）100 μL/well

↓

蓋好 96 孔盤，室溫搖晃 2 小時

↓

以 wash buffer 清洗三次，每次 150 μL/well，以微量吸管將殘液吸乾

↓

加入 eNOS conjugate，200 μL/well

↓

蓋好 96 孔盤，室溫搖晃 2 小時

↓

以 wash buffer 清洗二次，每次 150 μL/well，以微量吸管將殘液吸乾

↓

配 substrate solution

↓

以 wash buffer 清洗一次，每次 150 μL/well，以微量吸管將殘液吸乾

↓

加入 substrate，200 μL/well，室溫靜置避光作用 30 分鐘

↓

加入 stop solution，50 μL/well，

30 分鐘內以多功能微盤分析儀分析波長 450 nm 之吸光值（背景波長 570 nm）

(2) ET-1：實驗方法參考原廠操作手冊進行，步驟如下。

配製溶液								
ET-1 standard								
Standard	Stock	A	B	C	D	E	F	G
Conc. (pg/mL)	2500	250	83.3	27.8	9.26	3.09	1.03	0.34
Concentrate (μ L)	-	100	300	300	300	300	300	300
Dilute source	-	Stock	A	B	C	D	E	F
RD5-13 (μ L)	-	900	600	600	600	600	600	600

↓

加入 RD1-19，100 μ L/well

↓

分別加入標準品（二重複）及樣品（二重複）100 μ L/well

↓

蓋好 96 孔盤，室溫搖晃 1.5 小時

↓

以 wash buffer 清洗四次，每次 400 μ L/well，將殘液吸乾

↓

加入 ET-1 conjugate，200 μ L/well

↓

蓋好 96 孔盤，室溫搖晃 3 小時

↓

以 wash buffer 清洗四次，每次 400 μ L/well，將殘液吸乾

↓

配 substrate solution

↓

以 wash buffer 清洗四次，每次 400 μ L/well，將殘液吸乾

↓

加入 working Glo reagent，100 μ L/well，室溫靜置避光作用 5-20 分鐘

↓

以多源性偵測儀以冷光分析，模式設定如下：

1.0 min. lag time；0.5 sec/well read time；summation mode；auto gain on

(3) COX-2：實驗方法參考原廠操作手冊進行，步驟如下。

配製溶液		<table><tr><td colspan="2">Wash buffer</td></tr><tr><td>25X Concentrate</td><td>1 mL</td></tr><tr><td>ddH₂O</td><td>24 mL</td></tr></table>							Wash buffer		25X Concentrate	1 mL	ddH ₂ O	24 mL
Wash buffer														
25X Concentrate	1 mL													
ddH ₂ O	24 mL													
COX-2 standard														
Standard	A	B	C	D	E	F	G	H						
Conc. (pg/mL)	137.5	68.75	34.48	17.19	8.59	4.3	2.15	0						
Concentrate (μL)	75	150	150	150	150	150	150	0						
Dilute source	Stock	A	B	C	D	E	F	-						
Assay buffer (μL)	225	150	150	150	150	150	150	150						

↓

分別加入標準品（二重複）及樣品（三重複）100 μL/well

↓

蓋好 96 孔盤，室溫搖晃 2 小時

↓

以 wash buffer 清洗三次，每次 150 μL/well，以微量吸管將殘液吸乾

↓

加入 eNOS conjugate，200 μL/well

↓

蓋好 96 孔盤，室溫搖晃 2 小時

↓

以 wash buffer 清洗二次，每次 150 μL/well，以微量吸管將殘液吸乾

↓

配 substrate solution

↓

以 wash buffer 清洗一次，每次 150 μL/well，以微量吸管將殘液吸乾

↓

加入 substrate，200 μL/well，室溫靜置避光作用 30 分鐘

↓

加入 stop solution，50 μL/well，

30 分鐘內以多功能微盤分析儀分析波長 450 nm 之吸光值（背景波長 570 nm）

II. RNA 分析

延續的第二部分的蛋白質研究，我們發現經由不同的手術方式作摘取的大隱靜脈，其中 eNOS 蛋白質的含量並沒有差別，我們可以理解從一個刺激，訊號的傳遞，基因的表現，包括 DNA 的轉錄和 RNA 的轉譯，到形成一個具有功能的蛋白質，是需要相當時間的。因此我們回過頭，希望看看上游 RNA 的差別。

1. 實驗試劑

- (1) RNA 穩定試劑 (RNAlater RNA stabilization reagent, Qiagen Inc., Germany)
- (2) 總量 RNA 純化試劑組 (RNeasy Mini kit, Qiagen Inc., Hombrechtikon, Switzerland)
- (3) 核酸酵素 (DNase-free RNase set, Qiagen Inc., Hombrechtikon, Switzerland)
- (4) 蛋白質水解酵素 (Proteinase K, Qiagen Inc., Hombrechtikon, Switzerland)
- (5) 核酸轉錄試劑組 (IMProm-II Reverse Transcription System, Promega, WI, USA)
- (6) 核酸染色劑 (LightCycler FastStart DNA Master SYBR Green I, Roche Diagnosis Inc., Mannheim, Germany)

2. 實驗方法

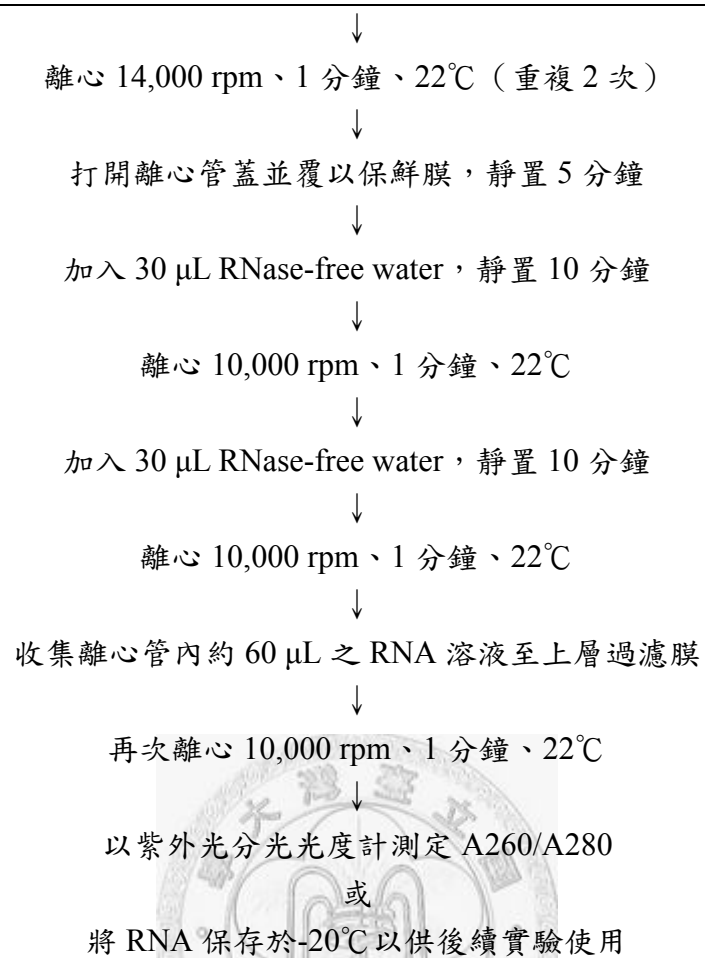
(1) 檢體收集

在開刀房內取下病人大隱靜脈後，儘速放入 RNA 穩定試劑並確保整段檢體均浸潤於試劑中，於無菌操作台在液面下將檢體剪碎，放入微量離心管置於 4°C 冷藏，第二天取出離心 10,000 rpm、4°C、3 分鐘，去除 RNA 穩定試劑後將檢體保存於 -80°C。

(2) RNA 萃取與測定

將檢體由 -80°C 冰箱取出置於冰上，每檢體秤重約 30 mg 後參考總量 RNA 純化試劑組之操作步驟進行萃取，操作步驟如下。





(3) RNA 分析

a. RNA 反轉錄 (Reverse transcription)

將 RNA 由 -20°C 冰箱取出置於冰上，參考核酸轉錄試劑組之操作手冊進行反轉錄反應，操作步驟如下。

所有試劑均置於冰上回溫，取用試劑前以手指輕彈管壁混勻



取 8 μL RNA 與 1 μL Oligo(dT)₁₅ primer 混勻於離心管中



放入已預熱之 PCR 機器靜置 5 分鐘



將各離心管取出迅速插入冰上至少靜置 5 分鐘



配置 RT mix 反應溶液，配方如下

Sample number	1
Nuclease-free water	1.5 μL
5X Reaction buffer	4 μL
MgCl ₂	3 μL
dNTP Mix	1 μL
Rnasin	0.5 μL
Reverse Transcriptase	1 μL
Total	11 μL



各離心管以桌上型微量離心機短暫離心



取 15 μL RT mix 溶液加入各離心管



放入 PCR 機器進行反應，程式設計如下：

25°C	5 min
42°C	60 min
70°C	15 min
4°C	pause



完成後保存於 -20°C 或使用於 real-time PCR

b. 即時定量連鎖聚合酶反應 (Real-time PCR)

將 cDNA 置於冰上回溫，分別針對三組核酸引子 (primer) 進行實驗，其序列如表五，分別為 eNOS、ET-1、COX-2，並以 glyceraldehydes 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) 作為內標準品，每組樣品重複三次，最終以該核酸引子與內標準品的比值作為參考數值，並以 melting curve 來檢測每一樣品 PCR 反應的專一性。實驗方式參考核酸染色劑之操作手冊進行反應，操作步驟如下。

表五、核酸引子序列

Gene	Primer sequence (5'→3')		Produce size (bp)
eNOS	Forward:	AGTAACACAGACAGTGCAGGG	385
	Reverse:	GTAGCCTGGAACATCTTCCG	
ET-1	Forward:	AGAGTGTGTCTACTTCTGCC	351
	Reverse:	CCTGGTTTGTCTTAGGTGTTCC	
COX-2	Forward:	CAACAGAGTATGCGATGTG	239
	Reverse:	GATGCCAGTGATAGAGGG	
GAPDH	Forward:	CACCACCAACTGCTTAG	334
	Reverse:	CTTCACCACCTTCTTGATG	

將試劑由-20℃冰箱取出於冰上回溫，避光



配製 PCR 混合溶液，配方如下：

Sample number	1
ddH ₂ O	7 μL
MgCl ₂ (2 mM)	0.4 μL
SYBR Green I	1 μL
3' primer (0.3uM)	0.3 μL
5' primer (0.3uM)	0.3 μL
Total	9 μL



取 1 μL cDNA 與 9 μL PCR 混合溶液加入毛細管中，離心



放入即時定量連鎖聚合酶反應分析儀進行 real-time PCR 反應，

共進行 45 個循環，程式如下

95℃	10 min
58℃	10 sec
58℃	5 sec
72℃	20 sec

(三) 儀器設備

- I. 組織均質機 (PRO200 Homogenizer) : Pro Scientific Inc., CT, USA
- II. 離心機 (Microfuge 22R Centrifuge, Beckman Coulter Inc., CA, USA)
- III. 恆溫培養箱 (Incubator, YIH DER Co., Taipei, Taiwan)
- IV. 多功能微盤分析儀 (Microplate Scanning Spectrophotometer, Bio-tek Instruments Inc., VT, USA)
- V. 多源性偵測儀 (DTX 880 Multimode Detector, Beckman Coulter Inc., CA, USA)
- VI. 組織均質器 (Tissue Ruptor, Qiagen Inc., Hombrechtikon, Switzerland)
- VII. 乾浴槽 (Firefox dry bath, Pantech Co., Taipei, Taiwan)
- VIII. 分光光度計 (Spectrophotometer, Beckman Coulter Inc., CA, USA)
- IX. 連鎖聚合酶反應器 (T3 Thermocycler, Biometra biomedizinische Analytik GmbH, Goettingen, Germany)
- X. 即時定量連鎖聚合酶反應分析儀 (Real-Time Quantitative PCR Machine, Roche Diagnosis Inc., Mannheim, Germany)



第四章 結果

第一節 如何減少二氧化碳栓塞

(一) 二氧化碳栓塞在進行內視鏡摘取大隱靜脈手術時的影響及嚴重性

表六為病人的臨床資料統計，其中有 2 個病人因技術執行困難改為大傷口切開或改變繞道方式而排除收案，收案之手術參數統計如表七。以經食道超音波檢測內視鏡手術發生二氧化碳栓塞，依下腔靜脈中的二氧化碳氣泡量分為少量（指少於 5 個氣泡，如圖十）、中量（指十數個氣泡出現在下腔靜脈，如圖十一）、大量（指一堆氣泡出現於下腔靜脈、右心房、右心室或肺動脈，如圖十二）。

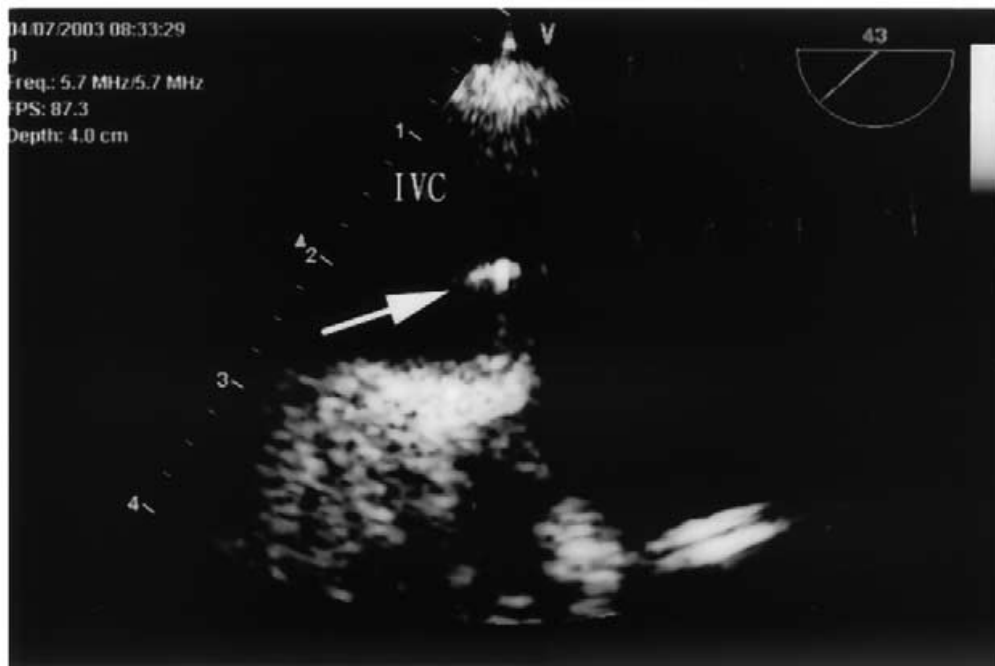
如表八所示，共有 69 位病患（17.1%）在下腔靜脈出現二氧化碳氣泡，其中少量、中量、大量分別為 53 人（13.1%）、14 人（3.5%）、2 人（0.5%），產生大量氣泡的 2 名病患所進行的手術都是冠狀動脈繞道手術，兩個案例在超音波檢測時發現氣泡隨即停止了二氧化碳充氣，但栓塞仍是忽然發生，且病人的血壓、呼吸末二氧化碳濃度（end-tidal CO₂）、氧飽和度及心輸出量亦立刻下降，其中一位病患在使用 phenylephrine 及 epinephrine 後血液動力資料迅速恢復，但對另一位病患則無作用，因此緊急使用體外循環機繼續完成冠狀動脈繞道手術。

表六、進行冠狀動脈繞道手術患者之臨床資料統計（n=403）

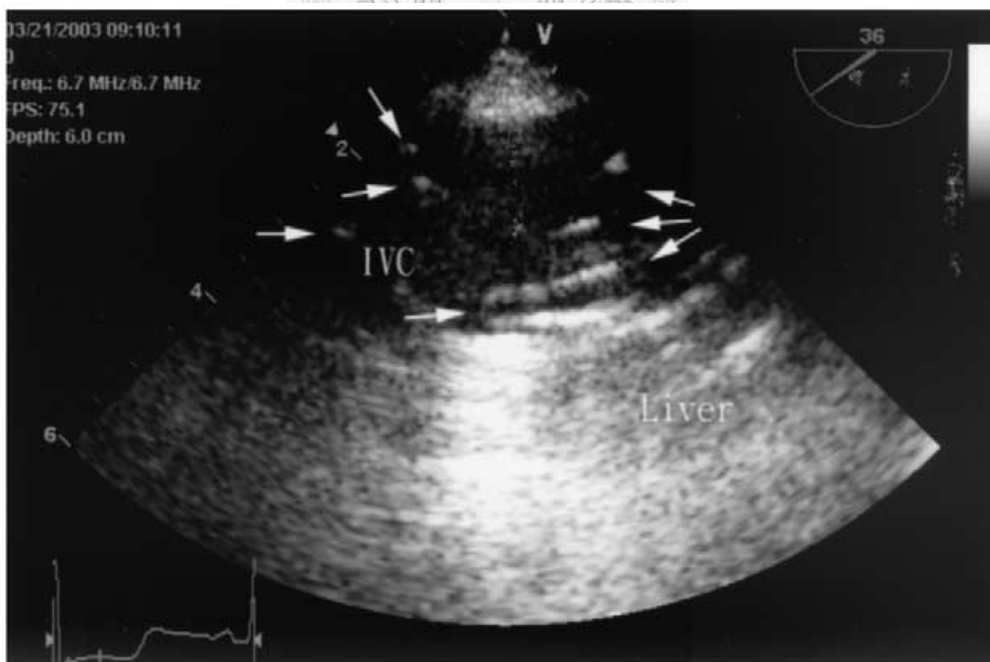
Sex (M : F)	279 : 124
Age (y)	65.5±10.9
Body weight (kg)	64.8±11.3
Body height (cm)	160.5±8.3
Preoperative IABP use	49 (12.2%)
Types of operation	
Elective off-pump CABG	292 (72.5%)
Emergency off-pump CABG	42 (10.4%)
CABG + valve	53 (13.2%)
CABG with partial CPB	6 (1.5%)
PAOD	10 (2.4%)

表七、進行冠狀動脈繞道手術收案患者之手術參數統計

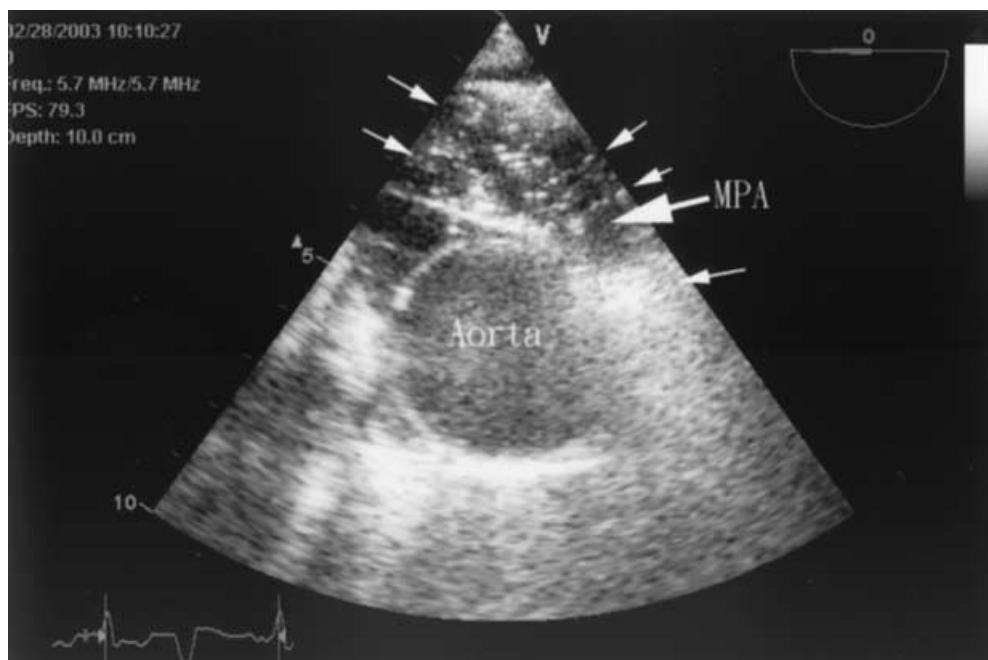
	Minimum	Maximum	Mean±SD
Operation time (min)	130	269	232.4±28.9
Harvest time (min)	15.00	45.00	25.9±7.0
Vein harvest length (cm)	25.00	32.00	27.8±2.9
No. of bypass grafts	1.00	5.00	3.5±0.6



圖六、經食道超音波觀察之二氧化碳氣泡（少量）



圖七、經食道超音波觀察之二氧化碳氣泡（中量）



圖八、經食道超音波觀察之二氧化碳氣泡（大量）

表八、進行冠狀動脈繞道手術患者之二氧化碳栓塞的發生率及嚴重性

Status of CO₂ embolism	
Incidence of CO ₂ embolism	69 (17.1%)
Severity of CO ₂ embolism	
Nil	334 (82.9%)
Minimal	53 (13.1%)
Moderate	14 (3.5%)
Massive	2 (0.5%)

比較下腔靜脈沒有栓塞、少量栓塞、中量至多量栓塞的病人，其術中呼吸末二氧化碳濃度並無差異，分別為 31.4 ± 2.4 mmHg、 31.6 ± 2.4 mmHg 及 32.4 ± 2.2 mmHg，但下腔靜脈中二氧化碳氣泡的出現與大隱靜脈分枝的切除有關者，分別佔少量栓塞者及中量或大量栓塞者的 57% 及 93%，但經由回歸統計分析的結果，所有的危險因子（包括摘取靜脈時間、大隱靜脈曲張、糖尿病、腦溢血等）均與使用內視鏡摘取大隱靜脈時中量及大量二氧化碳栓塞的發生無關。

(二) 二氧化碳栓塞與充氣壓力之關連

表九為病人的臨床資料統計，兩組間的任何參數均無顯著差異，其中兩組各有 1 及 2 名病患因技術困難更改摘取大隱靜脈的方式而排除於本研究。

共有 49 名病患（佔全部的 9.9%）在下腔靜脈發現二氧化碳氣泡，而高壓組二氧化碳氣泡的出現率（13.3%）明顯高於低壓組（6.5%， $p<0.05$ ），二組病患均沒有發生大量二氧化碳栓塞及血行動力明顯變化的情形（表十），且肺動脈壓、呼吸末二氧化碳、氧飽和度、血壓、及其他血行動力參數在二組間並未有明顯差異。但在試驗期間，曾有二名高壓組的病患在下腔靜脈出現一堆二氧化碳氣泡而緊急停止充氣，其僅出現血壓輕微下降及混合靜脈氧飽和度的情形，並沒有其他血行動力明顯變化，經過詳細檢查後發現，兩人在大隱靜脈的分枝上都有小開口，算是一個試驗中的小插曲。

表九、進行冠狀動脈繞道手術患者之臨床資料

Patients characteristics	N=247	N=248
Sex (M:F)	179:66	168:80
Age (year)	66.1±10.5	65.4±11.2
Body weight (kg)	65±11.6	64.5±11.6
Body height (cm)	160.7±8.2	160.4±8.3
Preoperative IABP use	29 (11.7%)	33 (13.4%)
Operation time (min)	238.5±22.1	222.3±35.3
Length of vein graft (cm)	34.2±2.1	32.3±1.9
Harvest time (min)	27.6±6.9	27.9±7.3
Number of bypass grafts	3.5±0.7	3.4±0.6

IABP = intraaortic balloon counterpulsation

The values are shown as mean ± standard deviation

表十、進行冠狀動脈繞道手術患者之二氧化碳栓塞發生率

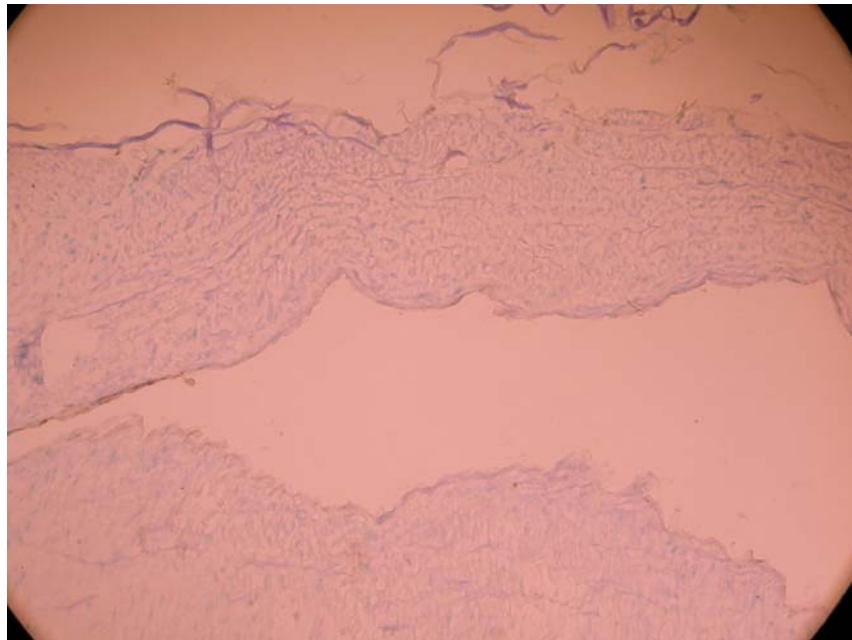
	High Group	Low Group
Without CO ₂ embolism	215 (86.7%)	231 (93.5%)*
CO ₂ bubble found	33 (13.3%)	16 (6.5%)*
Massive CO ₂ embolism	0	0

* $P<0.05$

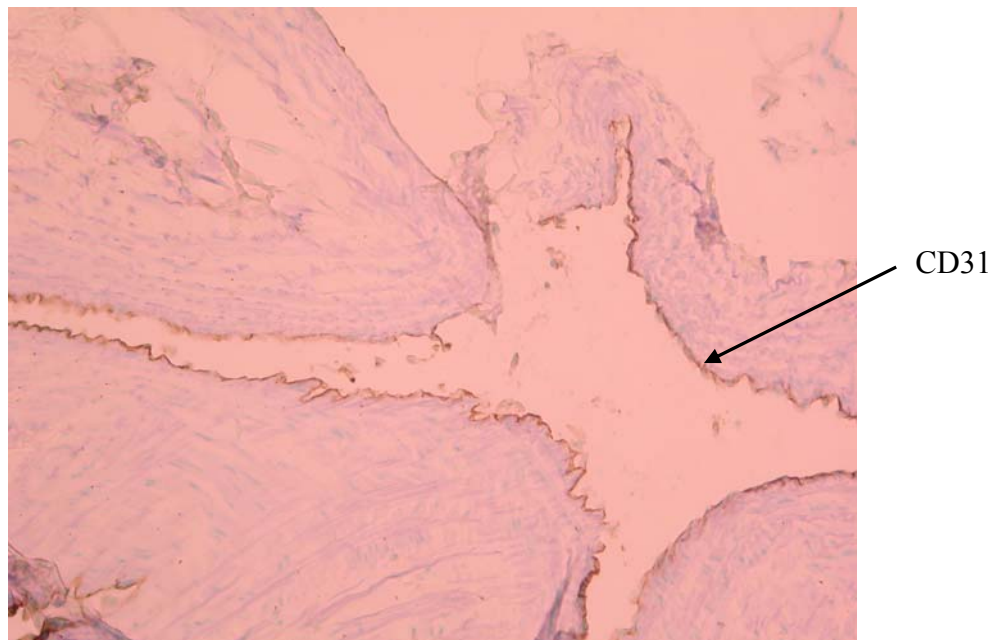
第二節 內視鏡大隱靜脈摘取手術對內皮細胞的影響

(一) 以 CD31 進行血管內皮形態的研究

總共有 20 對大隱靜脈的標本進行了這一項評估，結果顯示 CD31 在傳統大隱靜脈摘取手術的這一個族群有顯著的減少（如圖九、圖十），根據我們所提出的評分標準，傳統開放性傷口的這一組，CD31 呈現陽性染色的部分，得分為 1.45 ± 1.13 。而內視鏡摘取的這一組，CD31 呈現陽性染色的部分，得分為 4.33 ± 0.72 。兩者達到統計學上的意義（表十一）。



圖九、以傳統方式摘取之大隱靜脈，以免疫組織化學染色法分析，大部分區域沒有表現咖啡色，表示CD31分佈極少



圖十、以內視鏡摘取之大隱靜脈，以免疫組織化學染色法分析CD31（箭頭所指棕色區域為CD31分佈區域）

表十一、經由免疫組織化學染色之大隱靜脈內皮細胞CD31表現量

	傳統大隱靜脈摘取	內視鏡大隱靜脈摘取	<i>P</i> value ²
CD31陽性	1.45±1.13 ¹	4.33±0.72	<0.05

¹Data are shown as mean ±SEM.

²*p* value was evaluated by distal end and of proximal end.

(二) 以血管內皮中 endothelial nitric oxide synthase (eNOS)、endothelin-1 (ET-1)、和 cyclooxygenase-2 (COX-2) 進行血管內皮功能的研究

I. 蛋白質分析

總共有 22 對大隱靜脈的標本進行蛋白質定量。傳統手術組所獲得的組織為 32.54 ± 1.19 mg，而內視鏡組所獲得的組織為 31.48 ± 3.67 mg。傳統手術組的平均蛋白質濃度是 3515.82 ± 623.63 $\mu\text{g/mL}$ 而內視鏡組的平均蛋白質濃度是 3545.75 ± 847.42 $\mu\text{g/mL}$ (表十二)。傳統手術組與內視鏡組在三種不同蛋白質相對於蛋白質總量之表現量如表十三。一開始我們選用西方墨點分析法，歷經多次嘗試錯誤與修正的過程，發現以此種方式無法呈現出我們的目標蛋白，因此改用可直接定量、較為靈敏的定量酵素免疫分析。研究結果顯示，我們所選擇的三種分子蛋白質的含量在不同手術方式所摘取的大隱靜脈並沒有明顯的差別。這個結果給了我們一個很重要的反省，雖然血管內皮可能因為不同手術的方式所造成的機械力量產生破壞，這一點可以從我們的一部份的研究中看出差別，但一個處置誘導基因的表現和產生蛋白質，是需要時間的。不管是內視鏡摘取大隱靜脈，或是經由開放性的傷口摘取大隱靜脈，我們一般的手術時間都不會超過三十分鐘。也就是說，期望在很短的時間之內，因為我們不同的手術方式，希望看到在蛋白質層面上的差別，有實質上的困難。因此我們改弦更張，希望看到更上游的表現，也就是說希望看到 RNA 的差別，於是乎我們進行的第三部分的研究。

表十二、使用不同方式摘取之組織重量與總蛋白質濃度 (n=22)

	傳統大隱靜脈摘取	內視鏡大隱靜脈摘取
摘取組織重量 (mg)	32.54 ± 1.2	31.48 ± 3.7
蛋白質濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	3515.82 ± 623.6	3545.75 ± 847.4

表十三、eNOS、ET-1、COX-2 於不同摘取方式之蛋白質表現量

	傳統大隱靜脈摘取	內視鏡大隱靜脈摘取	P value ³
eNOS (pg/mg protein) ¹	302.87 ± 128.8^2	286.94 ± 111.0	0.59
ET-1 (pg/mg protein)	1.84 ± 0.1	4.48 ± 0.3	0.17
COX-2 (ng/mg protein)	0.59 ± 0.0	0.30 ± 0.0	0.56

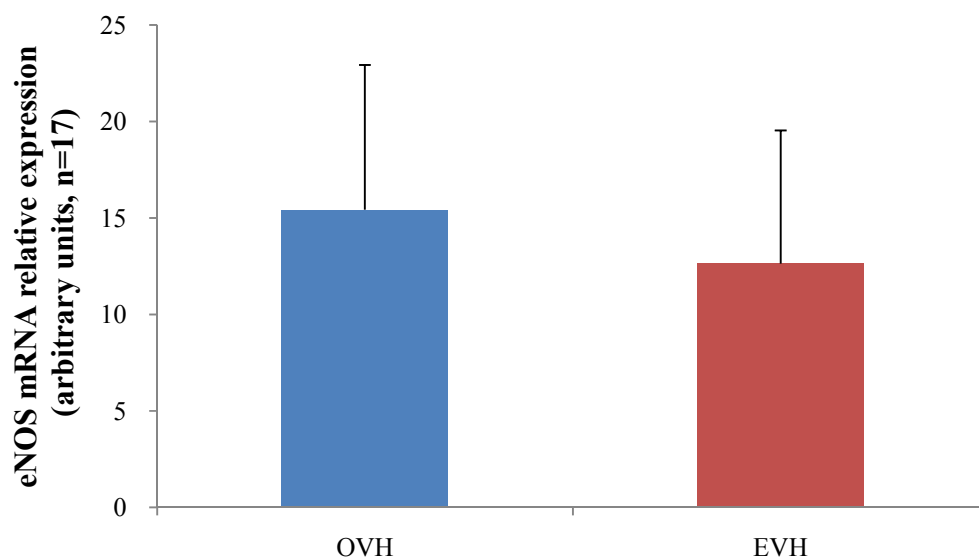
¹Relative levels were divided by total protein concentration

²Data are shown as mean \pm SEM.

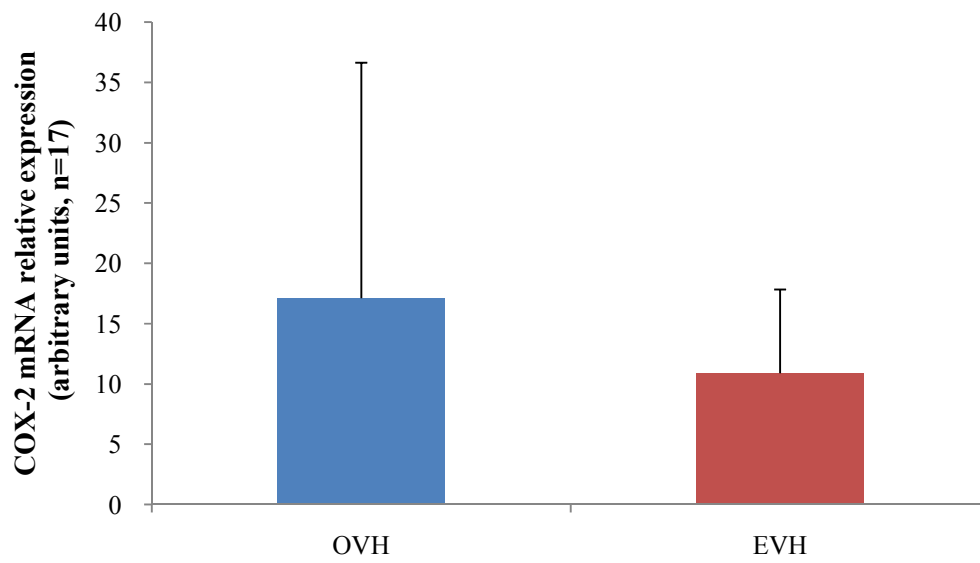
³p value was evaluated by distal end and of proximal end.

II. RNA 分析

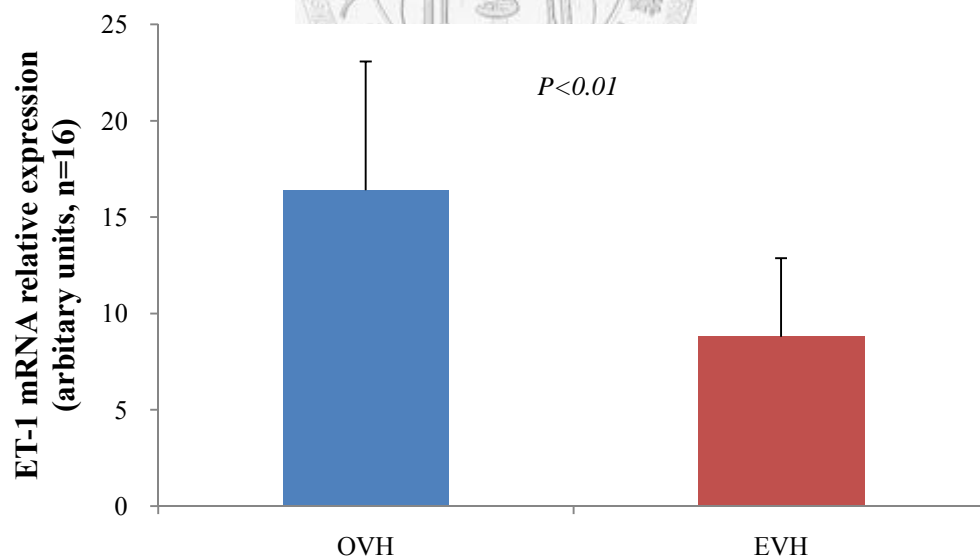
總共有 26 對大隱靜脈的標本進行 eNOS、ET-1、COX-2 RNA 的定量，結果顯示 eNOS 和 COX-2 的 RNA 在兩種不同手術所得到的大隱靜脈的標本的表現量並沒有差異（圖十一和圖十二），然而 ET-1 RNA 在傳統手術方式的表現量卻高於內視鏡手術的表現量（ 16.4 ± 6.7 ； 8.8 ± 4.1 ），並且達到統計學上顯著的意義（ $p=0.00035$ ；圖十三）。



圖十一、不同摘取方式之內皮細胞 eNOS mRNA 表現量
（OVH：傳統摘取大隱靜脈；EVH：內視鏡摘取大隱靜脈）



圖十二、不同摘取方式之內皮細胞 COX-2 mRNA 表現量
(OVH：傳統摘取大隱靜脈；EVH：內視鏡摘取大隱靜脈)



圖十三、不同摘取方式之內皮細胞 ET-1 mRNA 表現量
(OVH：傳統摘取大隱靜脈；EVH：內視鏡摘取大隱靜脈)

第五章 討論

第一節 如何減少二氧化碳栓塞

(一) 二氧化碳栓塞在進行內視鏡摘取大隱靜脈手術時的影響及嚴重性

本研究顯示，有 17.1% 使用二氧化碳充填進行內視鏡大隱靜脈摘取術的病人可經由經食道超音波的監控發現二氧化碳栓塞的形成，而在這些病人中，多數僅產生非常少量的二氧化碳氣泡，3.5% 產生中量氣泡、0.5% 產生多量二氧化碳氣泡。過去的文獻指出，使用腹腔鏡造成二氧化碳栓塞的比例僅 0.02%-0.00013% (Herron DM, 1999; Philips J, 1975)，但栓塞是否發生於內視鏡摘取隱靜脈則仍未知。在五個不同的研究中，其比較使用內視鏡或傳統切開摘取大隱靜脈中，超過 600 個使用二氧化碳充填進行內視鏡大隱靜脈摘取術的病人沒有被報導有任何因產生栓塞而有生命危險的現象 (Chavanon O, 2000; Patel AN, 2001; Vrancic JM, 2000; Carpino PA, 2000; Felisky CD, 2002)，但在這些研究中並非每一個病人都有被監控二氧化碳氣泡的產生。此外，有三個病例報告曾發生致命的二氧化碳栓塞的情形。

本研究發現，使用二氧化碳充填進行內視鏡大隱靜脈摘取術常有極少量的二氧化碳氣泡伴隨產生且只有極少數可能構成生命危險 (0.5%)，而持續使用經食道超音波監控有助於在二氧化碳氣泡產生時及時停止充氣，雖然其中有兩人在停止充氣後其血液動力資料仍有明顯的改變。

二氧化碳栓塞的機制可能為二氧化碳被吸收帶入循環或其直接進入受損的血管，在少量產生氣泡的病人中，可能上述兩種機制都有參與，但在中量至大量產生氣泡的病人中，較有可能是二氧化碳經由受損的血管或血管分枝進入而產生栓塞 (Chavanon O, 1999; Lin SM, 2003; Banks TA, 2002)。事實上，在過去文獻提到的三個二氧化碳栓塞案例其中兩例，及本研究中發生大量栓塞的病人，其二氧化碳栓塞及突發性的心血管衰竭 (cardiovascular collapse) 均發生於處理或切除大隱靜脈分枝時，這些發現可能表示壓力為 15 mmHg 的二氧化碳可能經由受損的血管直接進入靜脈循環，由於二氧化碳進入循環的量與其充氣壓力和大隱靜脈本身有關 (Chavanon O, 1999)，因此是否可藉由降低二氧化碳進氣壓力來減少栓塞的形成仍須作進一步的探討。

二氧化碳栓塞可能發生的原因，從我們的研究應屬充填的二氧化碳經由開放 (不完全因電燒閉鎖) 的大隱靜脈分枝順流進入靜脈系統最為可能，因此在臨床的處置上，對於稍大的隱靜脈分枝，建議稍後處理，可以減少開放性分枝暴露在二氧化碳充填壓力的時間，並且建議將電燒燒灼分枝的範圍和時間拉長以便完全阻斷分枝，殘留二氧化碳進入的通道，也正因此，我們首先使用的經皮縫線阻斷隱靜脈近心端的方式 (percutaneous stitch)，經由我們目前初步的臨床操作發現，

早期阻斷隱靜脈也是徹底減少二氧化碳栓塞的好方法，技巧上的細節事先使用內視鏡的圓椎（cone）進行隱靜脈與周邊軟組織的剝離，在使用內視鏡剪刀進行分枝燒灼切割處理之前，先使用 percutaneous stitch 進行大隱靜脈在腹股溝位置的阻斷可顯著減少後續進行分枝處理時的二氧化碳栓塞的出現。當然，二氧化碳隨著充填壓力在整個皮下通道中因為血管的破損，如微小的分枝、大隱靜脈本身的破損、甚至是分離後留在皮下通道壁上不完全阻斷的分枝都有可能是產生二氧化碳栓塞的通道，但經驗上顯示，細心且技巧地執行內視鏡隱靜脈摘取手術，是減少合併症的不二法門。

經食道超音波目前被認為是檢測靜脈二氧化碳栓塞最敏感的工具（Couture P, 1994），但由於傳統在使用經食道超音波時，往往因為術中注射藥物產生的亂流導致右心房出現氣泡妨礙視線，因此我們以一種新的方式-利用經胃的下腔靜脈來看，如此一來，下腔靜脈的長軸與肝靜脈交會處更容易辨認，同時縮短了探頭到下腔靜脈間的距離、提高了解析度和敏感度，即使是單一個氣泡都能被清楚發現。而結果發現，呼吸末二氧化碳濃度並沒有因為是否產生二氧化碳栓塞而有所改變，因此推論二氧化碳的吸收對於使用二氧化碳充填進行內視鏡大隱靜脈摘取術時產生中量或多量二氧化碳栓塞並無直接相關，在本研究中發生多量二氧化碳栓塞的二例病患均在發現栓塞後有呼吸末二氧化碳濃度忽然減少的現象，這是因為大量的二氧化碳栓塞在右心房和肺動脈出現「氣鎖（gas lock）」導致右心室衰竭，使心輸出量及呼吸末二氧化碳濃度忽然下降。

使用於進行二氧化碳充填進行內視鏡大隱靜脈摘取術發生二氧化碳栓塞的治療方式包括立即停止二氧化碳的充氣、rapid volume expansion、注射升壓劑（vasopressors）及心肌收縮劑（inotropic agents）維持心輸出量、使用主動脈內氣球幫浦（intra-aortic balloon counterpulsation）和體外循環等來維持病人的血液動力情形。雖然在本研究中仍有二個案例在緊急停止二氧化碳充氣後血液動力資料仍有極大的變化，但其餘 14 例在停止充氣並妥善的檢查手術區域後都成功的預防大量二氧化碳栓塞及右心室功能障礙的發生。值得欣慰的是，雖然這個觀察發現嚴重的術中合併症，但並沒有任何一位患者因此承受長期的不良結果。進行 CABG 時使用二氧化碳充填進行內視鏡大隱靜脈摘取術，除了可減少術後傷口疼痛及感染外，亦能減輕靜脈損傷及血腫（Chavanon O, 2000），且有越來越多心血管疾病患者在進行 CABG 時被合併使用心臟不停跳（off-pump）及內視鏡大隱靜脈摘取術來降低術後併發症與死亡率；本研究指出，在進行 CABG 使用內視鏡大隱靜脈摘取術，利用經食道超音波監控下腔靜脈中二氧化碳栓塞是相當有意義的。

（二） 二氧化碳栓塞與充氣壓力之關連

本研究主要發現，在使用二氧化碳充填進行內視鏡大隱靜脈摘取術進行冠狀動脈繞道手術時，二氧化碳栓塞的發生會隨著充氣壓力降低而減少。與傳統使用大傷口摘取大隱靜脈相比，內視鏡可有效減少傷口併發症及術後的疼痛感、縮短住院時間、且保有相似的血管通暢度（Allen KB，1998；Kiaii B，2002；Crouch JD，1999；Chavanon O，2000），而二氧化碳則有助於內視鏡手術的進行。在我們過去的研究發現（Felisky CD，2002），在二氧化碳充填進行內視鏡大隱靜脈摘取術，使用 15 mmHg 的二氧化碳充氣壓力下，有 17.1% 的病患出現栓塞，其中 0.5% 又為嚴重產生突發性心血管衰竭。但因充氣壓太小（ ≤ 10 mmHg）時，在使用內視鏡有技術上的困難，不易形成一個好的皮下通道，因此本研究中將低壓設定為 12 mmHg。在二次的研究中，使用 15 mmHg 的充氣壓，分別造成 17.1%（前次）與 13.3%（本次）的二氧化碳栓塞，比例差異不大，但本次改由較低的充氣壓（12 mmHg）卻明顯降低栓塞率，顯示降低二氧化碳充氣壓確實可以減少栓塞發生的最重要因素。

本次研究另一個重要發現是二組中均沒有嚴重致命的二氧化碳栓塞發生，由於栓塞主要可能導因於二氧化碳直接由血管上的傷口進入（Patel AN，2001；Vrancic JM，2000；Carpino PA，2000；Felisky CD，2002），因此無法確定降低充氣壓是否有助於減少嚴重栓塞造成的危險；但前述二個需要緊急停止充氣的案例都發生在高壓組，顯示壓力降低應有助於減少嚴重栓塞的危險。此外，二氧化碳進入靜脈循環的速率決定於靜脈與二氧化碳的壓力差，在過去討論使用二氧化碳充填進行內視鏡大隱靜脈摘取術產生栓塞的五篇文獻報告中，有 4 個案例使用 15 mmHg（Patel AN，2001；Vrancic JM，2000；Carpino PA，2000；Felisky CD，2002），但考量假使操作內視鏡的技術不夠純熟，靜脈上應有更多的傷口，我們認為在以二氧化碳充填進行內視鏡大隱靜脈摘取術進行冠狀動脈繞道手術時應以 12 mmHg 取代 15 mmHg 作為常規使用的壓力值。

延續第一節的討論內容，其實二氧化碳栓塞和很多因素相關，只是其他的因素不容易量化，譬如每位患者的靜脈分枝多寡有別，大小不同不易量化，而操作內視鏡摘取時，時間也是一項因素，當然不可能刻意延長充氣時間來觀察二氧化碳的栓塞量，只是臨床狀況不同，摘取時間因人而異，也無從控制此項變因。再者，早期採用先前報告的經皮近端結紮（percutaneous stitch）的方式是否可以減少此項合併症，我們在未來的臨床觀察研究中會再另行討論，但初步結果確實是樂觀的。因此最終我們選擇可以量化且方便比較的充填壓力來進行探討。首先值得注意的是，此篇臨床研究二氧化碳栓塞的整體發生率不到 10%，與第一節的研究（17.1%）相比已有長足的進步，這代表經由長時間技巧的演進，在完成學習曲線之後，二氧化碳栓塞量可大大減少，不只是摘取時間縮短，處理分枝的技巧純熟，減少皮下通道內的血管損傷，在在都減少了氣體進入血流的機會，因為

這二篇研究我們是由同一位操作者執行手術，此外，顯而易見的是，降低二氧化碳的充填壓力，由 15 mmHg 降低至 12 mmHg 即可有效地減少這種臨床狀況，當然，這也引發另一項討論，是否可再降低充填壓，是否達到「The lower, the better」，理論上或許淺顯自然，但操作上需顧及如何使皮下通道撐開以提供操作空間，而我們的經驗顯示，當充填壓力低於 10 mmHg 時，內視鏡摘取的困難度大大提高，反而延長操作時間，造成不當的操作，甚至傷害靜脈本身，實在得不償失。因此，在適合操作的前提之下，簡單有效地減少這種合併症的方法是值得推廣的。

因此，以較低的二氧化碳充氣壓，配合經食道超音波的持續監控，再加上熟練的內視鏡手術技巧，相信將有助於降低二氧化碳栓塞的風險。



第二節 內視鏡大隱靜脈摘取手術對內皮細胞的影響

從我們的研究顯示，內視鏡大隱靜脈摘取手術可以保留大隱靜脈內皮細胞的完整性，過去 40 年以來大隱靜脈摘取的方式並沒有太大的改變，始終保留開放性的傷口，如何完整地保留大隱靜脈內皮細胞的功能，是心血管外科醫師摘取過程中的最高準則，在過去的研究中已經明顯的看出，內皮細胞的完整性和移植後血管的長期暢通率有重要的相關。從型態學來看，早期的研究利用光學顯微鏡組織學的研究，證明內視鏡的技術和傳統開放性的傷口，對血管內皮的影響沒有差異。更進一步的電子顯微鏡的研究，也證明內視鏡的技術針對內皮細胞的水腫、剝落、basement membrane 的暴露等項目，也和傳統的技術沒有差別。而我們所利用的是經過 immunohistochemistry，利用 CD31 是內皮細胞的 specific marker，證實內視鏡摘取手術比較傳統的方式能夠保存較多的內皮細胞。

此外，兩種手術方式對大隱靜脈內皮細胞功能的影響，也分別從 eNOS、ET-1、COX-2 蛋白質和 RNA 的表現量來進行分析，選定這三種分子是因為他們在血管的功能上扮演重要的角色，機轉不再贅述（如圖十四、十五、十六），結果顯示這三種分子在蛋白質的量在每個個體上差異很大，但整體而言就統計學上是沒有差異的。當我們初步面臨這個結果，我們很快地瞭解蛋白質的表現是需要時間的，假如這三種分子會因為我們手術的方式產生不同的表現，從 mechanical stimuli 到 gene expression 一般的認知是不只 30 分鐘的，然而內視鏡大隱靜脈摘取手術對我們而言已經不到 30 分鐘，單就時間的不足就可以解釋這個實驗的結果。為了進一步了解時間所扮演的角色，我們開始找尋蛋白質上游的 RNA，從 rt-PCR 的結果看來，eNOS 和 COX-2 在 RNA 的表現量上並沒有差異，但是 ET-1 在傳統手術的表現量高於內視鏡手術。ET-1 可能導致血管收縮，血小板凝集，肌肉細胞增生，這樣的結果某種程度也代表內視鏡手術的好處。

事實上，對冠狀動脈繞道手術的患者而言，臨床上所關注的結果（outcome）包括長期存活率、症狀的解除、免於再治療的需求或再度發生不良事件等等。到目前為止，冠狀動脈繞道手術比起介入性治療（如支架、包括塗藥性支架）確實有較佳的症狀解除和減少再治療的繁複等優點，且冠狀動脈繞道手術有較佳的長期暢通率，因此，維持長期移植血管的通暢與患者長期的結果有重大相關性。到目前為止，內乳動脈仍是繞道手術的最佳選擇，其十年的長期暢通率高達九成，而大隱靜脈則是繞道手術最常用的血管，十年的長期暢通率則只有五成到六成，如何改善移植血管的品質是我們一直努力的課題，或許靜脈本身與動脈的不同說明了這不易改變的事實，但至少減少摘取靜脈所導致的傷害，仍然是重要的方針。過去的研究顯示，摘取靜脈本身的方法可能傷及內皮細胞，造成內皮細胞的脫落和內皮下膠原蛋白的暴露，這些都是導致靜脈移植血管早期阻塞的因素之一，因此在心血管外科醫師的訓練過程中，也學習如何溫柔地對待血管，奉血管為上賓，不拉、不扯、甚至不直接接觸，以期盡可能達到不要造成傷害。

到目前為止，我們並沒有內視鏡大隱靜脈摘取術後的長期移植血管的暢通率。雖然就六個月的暢通率和五年內再發生不良心臟事件而言，內視鏡摘取術和傳統方法並沒有差異，但多數的心臟外科醫師和患者關心的是更長期的結果，當然血管的通暢與否和很多因素相關，如患者本身靜脈的品質、摘取的方式、操作的時間、保存的方法、接上冠狀動脈的不同流域、冠狀動脈本身阻塞的情形、血管的大小、鈣化的狀況和遠處的需求量、加上外科醫師的操作方式、術後藥物的服用和患者本身各種危險因子的控制等，都會影響長期暢通率，因此在無法直接取得長期暢通率的眼前，我們採取了檢視內皮細胞的方法，過去的資料顯示，內皮細胞和維持血管的通暢有重大相關，內皮細胞的健全可以經由一氧化氮和 prostacyclin 等物質舒張血管、降低血小板凝集等，因此藉由審視內皮細胞的完整性，可用以代表摘取血管過程中的傷害程度。

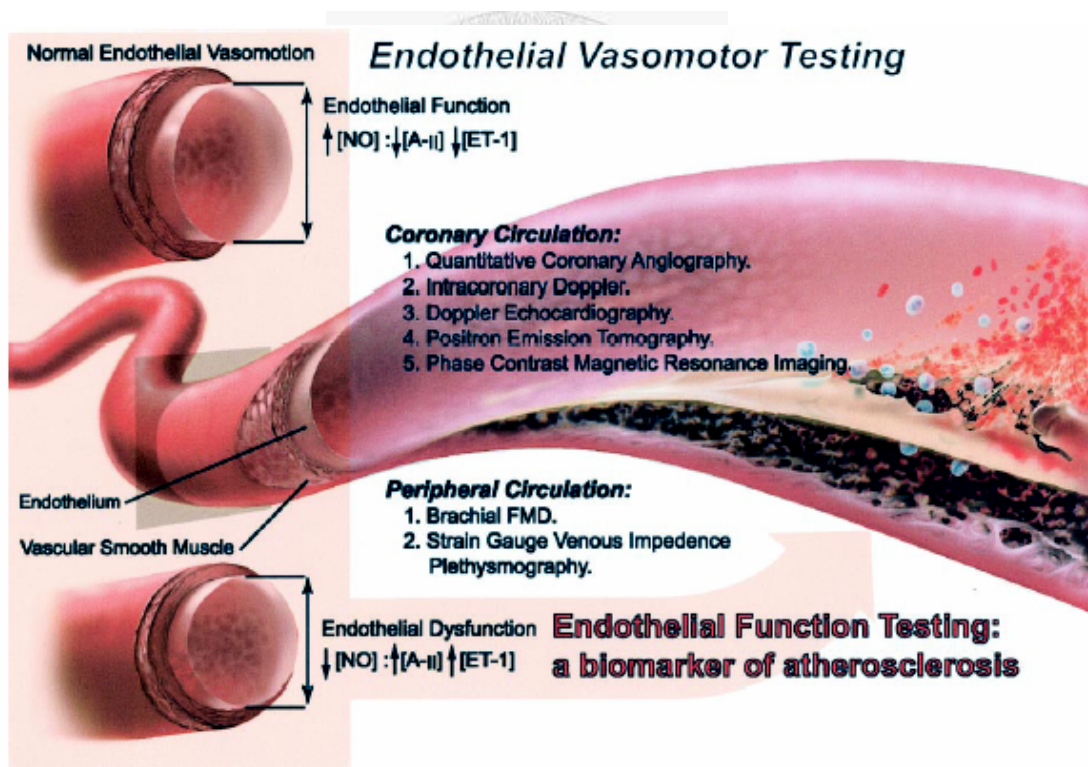
在這一章節裡我們分成兩大部分，一、形態學上的完整性；二、功能上的完整性。形態的部分我們選擇了 CD31 來染內皮細胞，從實驗的結果看來，CD31 在內視鏡摘取技術中獲得較佳的保存，但值得好奇的是，CD31 是 platelet-endothelium cell adhesion molecule-1 (PECAM-1)，是否 CD31 的表現量增加或保存較多，反而會增加血小板的凝集，甚至導致血管的栓塞，目前並不得而知，但至少形態學上這二種技術所摘取的靜脈是確實有差距的。

第二部分功能的完整性，我們選定了 endothelial nitric oxide synthase (eNOS)、endothelin-1 (ET-1)、和 cyclooxygenase-II (COX-2) 當作檢視的工具，從血管暢通的角度而言，NOS 含量高是正向的，而 ET-1 或 COX-2 含量高多半是負向的，利用這種對比，我們希望突顯不同技術所產生的結果。首先我們從蛋白質的量來檢視，先採取的西方墨點分析法 (western blotting) 讓我們吃足了苦頭，在幾經調整後，我們終於放棄，並認定可能是因為含量微乎其微使我們屢戰屢敗，於是乎改弦更張換成定量酵素免疫分析法 (ELISA)，雖然 ELISA 確實可以得到結果，但結果的變異成度大到無法獲得結論，在三種蛋白質含量上的差異均為達到統計學上的意義，於是乎我們初步認為是因為操作時間有限，即使操作技巧真能造成刺激，由訊息傳遞、DNA 轉錄、RNA 轉譯到最後的蛋白質形成，應該不是我們摘取血管平均不到三十分鐘的時間內可以適當表現的。事實上，事後與指導老師的討論中，建議加上免疫組織化學染色法 (immunohistochemistry) 分析，用以標定含量太少又不能在西方墨點分析法所表現的蛋白質，也許是未來補充實驗數據的好方法。

既然在蛋白質的量無法獲得有意義的結論，於是我們向上游產物 mRNA 邁進，經由學長的協助及參考文獻設計核酸引子 (primer) 並重複許多次 Real-time PCR 的流程，雖然許多檢體在嘗試的過程中損失，使得有效樣本術減少，但最終的結果是 eNOS 和 COX-2 沒有差異，但 ET-1 在傳統手術組卻明顯增加，以 ET-1 的作用機轉而言，經由 ET-A receptor 會導致血管收縮和栓塞似乎在這部分

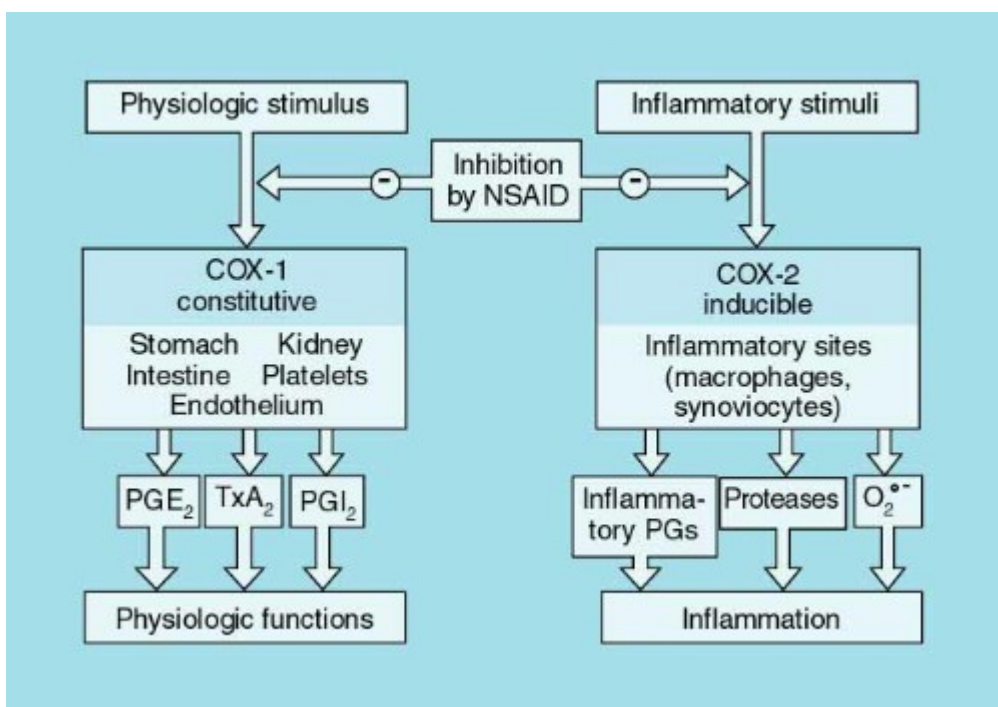
實驗上也支持內視鏡摘取是相對創傷較小的方式。

我們認為這三種分子不一致的表現可以是未來進一步研究的題材，此外，我們也正計畫去研究經由不同方式所摘取的大隱靜脈，縫合到主動脈，承受主動脈壓力 30 分鐘之後，這三種分子是否會有不一致的表現，這樣的研究設計，更貼近臨床上的操作，因為從摘取靜脈開始，這靜脈就會承受著不同的刺激和影響，如果將時間延長、且累計不同影響，那起初不同摘取方式所造成的傷害就可能被放大和產生差別。雖然我們研究的結果，並沒有強而有力的證據來支持內視鏡大隱靜脈摘取手術對內皮細胞的絕對好處，但至少從型態和功能來說，內視鏡大隱靜脈摘取方式存在較好的結果，而這也可以支持我們繼續以內視鏡大隱靜脈摘取的方式來服務我們的患者。



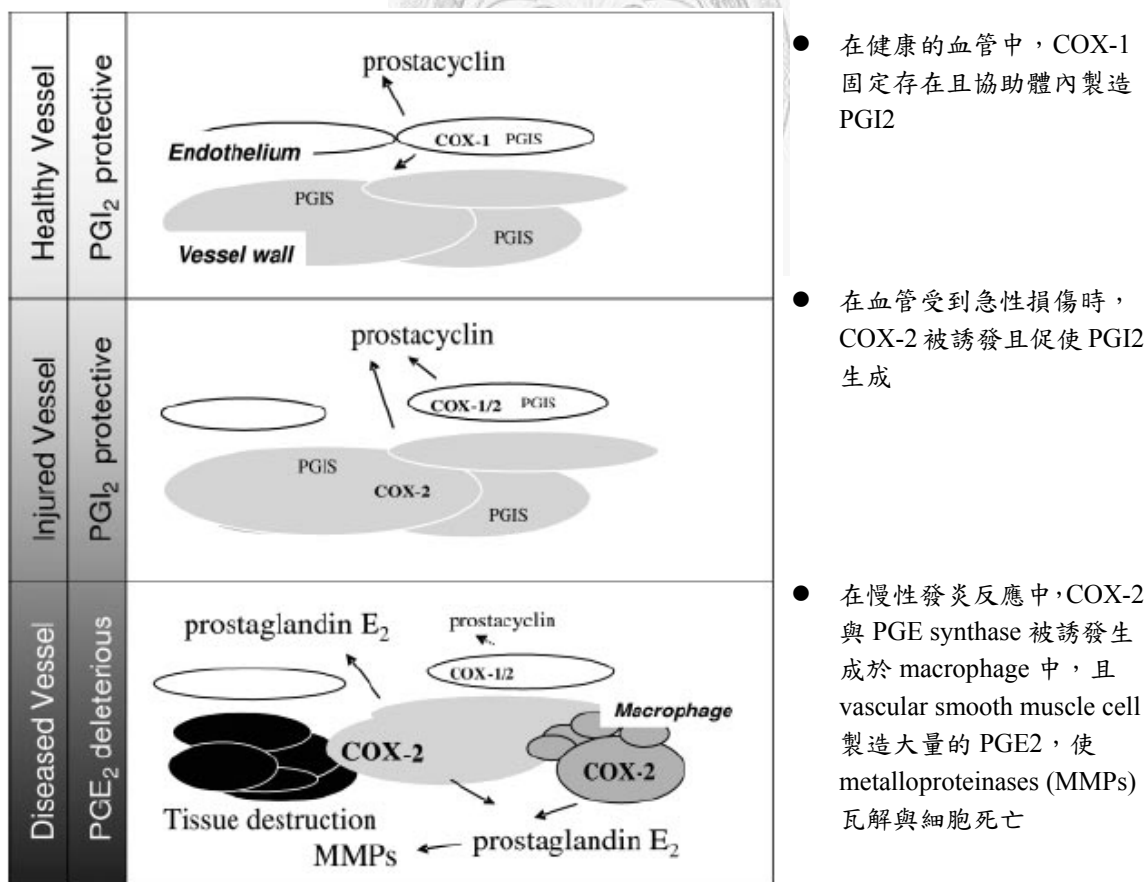
圖十四、於冠狀動脈循環與周邊循環中與內皮細胞相關因子

(*Circulation* 2003;108;2054-9)



圖十五、COX-2 與心血管疾病之關連

(*Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26;956-8)



圖十六、COX-1 與 COX-2 在血管受損時所扮演的角色

(*Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26;956-8)

第六章 展望

內視鏡大隱靜脈摘取術是最近十年以來心臟血管外科的一項重要改變，它的出現讓患者有一個嶄新的選擇，選擇一種手術方式，讓他有機會又美觀的傷口、較少的疼痛、較快的恢復、早日復建、和早日回到工作崗位。亞東醫院引進這一項新的技術當時，當然也承受著相當的壓力。這個壓力主要來自於內部的反省，我們是不是可以利用這個新的技術來增進病患的福祉。因為它是一項全新而且不容易上手的技術。在心臟血管外科住院醫師訓練的過程中，我們被教導著，雖然以傳統開放性的傷口來摘取大隱靜脈，但是我們要奉血管為上賓，因為對血管的不當處置，都有可能導致繞道手術的失敗。也因此當我們開始努力學習新的技術，週邊的冷嘲熱諷一直存在，很高興我們的努力，讓這個新的技術獲得肯定，讓這個新的學習蔚為風潮。在過去這兩年，我們有幸成為內視鏡血管摘取術的亞太訓練中心，接待來自日本、新加坡、香港、汶萊、和中國大陸的心臟血管外科醫師，來台灣接受我們的訓練。除了患者的肯定，得到同業的肯定更是彌足珍貴。可惜的是，健保的財政吃緊並不能給付每一個好的技術、新的耗材，患者家庭的財務狀況，竟然是決定能否接受這一項新的技術的最重要條件。

過去這一段時間，我們從臨床上的應用累積了相當多的經驗，我們發現其他團隊沒有注意到的合併症（二氧化碳栓塞），我們也發表了如何減少二氧化碳栓塞，我們也發表了用內視鏡摘取橈動脈的新技術，並整理了內視鏡大隱靜脈摘取術的所有細節，發表於期刊 *Surgical Endoscopy*，希望縮短別人學習的歷程。至於內視鏡摘取的大隱靜脈血管內皮的研究，我們從血管內皮的 morphology，進階到 Functional integrity (eNOS)，我們從蛋白質表現量差異的不顯著，延伸到 RNA 的表現量。但不管怎麼討論，我們所探討的對象，仍然是不同手術方式所摘取出來的這條血管，並沒有辦法回答這不同方式所摘取出來的血管在完成繞道手術之後，對長期暢通率是否會造成任何影響。正如文章中所列舉的參考文獻，半年後使用心導管血管攝影來評估，這兩組並沒有差異，而五年後的 event-free survival 也沒有差異，這些都是支持我們繼續執行內視鏡手術的實證。但我們更期望得到的資料是五年甚至十年後長期暢通率的比較，很可惜的是，我們的患者並不能夠接受前瞻性隨機的安排，再者，台灣患者的術後追蹤也不大願意接受再一次的心導管血管攝影。但即便如此，我們仍然可以追蹤 Major adverse cardiac events 如 myocardial infarction、repeat revascularization 或 death，來比較傳統手術和內視鏡手術所造成的差別。當然此種研究，所要考慮的變因很多，譬如血管本身的品質，這一點相當難以定量，但有經驗的心臟血管外科醫師可以很輕易的分辨出靜脈品質的好壞，譬如它的擴張性和彈性、血管壁的厚度、血管本身的粗細都是考慮因素，但這一點卻無法在研究中很具體的描述並進行比較。此外，進行繞道手術的方式譬如 sequential anastomosis 或是 individual anastomosis 也會造成影響，尤其是 sequential anastomosis 位於中段或是最後的吻合處，長期暢通率也會有差別。當然冠狀動脈本身阻塞的嚴重度也是一個重要的因素，嚴重的狹窄 (>90%狹窄)

常常可以保證更長期的暢通，中度的狹窄（介於 70%到 90%）可能會有競爭性血流（competitive flow）而容易造成阻塞。除了吻合處近心端阻塞的嚴重度之外，冠狀動脈本身的大小，吻合處下游對血流的需求或是血管本身的阻力也是重要的因素，如果下游的阻力很大和需求不高都可能是未來阻塞的原因之一。當我們擴大考慮的層面，我們還要考慮患者本身的各項危險因子和服藥的順從性，患者的血糖、膽固醇、三酸甘油、尿酸、抽菸狀況、家族史、運動情形、還有服用的各種藥物都有可能造成影響。因此，有相當多的變因需要進行控制，才能分辨出用不同的方式摘取血管所可能產生的長期效果。

除了更長期追蹤的結果以外，我們原先的實驗設計中還有未完成的部分，我們原本希望了解在同一個患者身上，用不同方式所取下來的大隱靜脈，當它完成於主動脈的吻合，開始承受動脈的壓力，在一定的時間之內，是不是不同方式所取下來的大隱靜脈會有不同的基因表現，或是不同量的呈現。會提出這樣的實驗設計，最主要是因為在亞東醫院執行的冠狀動脈繞道手術，大隱靜脈多半被利用為 sequential anastomosis，而我們手術的操作方式是採取不停跳的冠狀動脈繞道手術，並且先完成主動脈與大隱靜脈的吻合，接著在連續進行大隱靜脈與冠狀動脈的吻合，一般而言一條大隱靜脈在完成與主動脈的吻合之後，到完成所有的繞道手術，尾端多餘的大隱靜脈會承受主動脈的壓力至少 30 分鐘，也就是說，我們能有更多的時間讓承受不同手術方式的大隱靜脈，準備要表現的基因產物，有更長的時間去醞釀。雖然這短短的時間，可能不見得在蛋白質的量上產生變化，但 RNA 的變化也是相當具有吸引力的。到目前為止，我們並沒有大隱靜脈在短期承受動脈壓力之後所產生變化的資料，也許，這一類的資料是最合乎生理，也最能預測大隱靜脈長期暢通率。

內視鏡在心臟血管外科的應用，當然不只於摘取大隱靜脈。誠如我們前面章節所提，內視鏡也可以用來摘取橈動脈，雖然我們克服了技術上的困擾，可以很成功簡單的完成這個任務，但是我們過去的經驗顯示，內視鏡所摘取的橈動脈，中期的血管暢通率並不如國外報導的理想。可能因為本身是負面的報導，我們並沒有把它寫成文章發表，但箇中的原委是相當值得探討的。橈動脈在採用之初，因為本身中層的肌肉層發達，容易產生痙攣收縮導致血管的阻塞，在使用上本來就有相當多的限制，是因為患者選擇上的差別，或是手術方式導致暢通率不佳，是我們下一階段的課題。開放性的傷口造成前臂很大的疤痕，會造成身體形象受損、社交困難，在台灣本來就不容易推廣，也違反我們微創的原則。但如果內視鏡手術不能夠提供令人滿意的長期效果，我們也只能放棄這項手術。我個人認為，使用止血帶壓迫止血，本身就會誘發橈動脈的痙攣收縮。而摘取的過程中，有機會增加橈動脈本身的缺血時間，會導致未來中層肌肉的壞死或引發未來的粥狀硬化。摘取的步驟並不能避免器械與橈動脈的直接接觸，持續的機械性刺激也是導致血管痙攣收縮的另外一個因素。以上這些可能影響長期效果的變因，使用目前的 Vasoview system 並不能解決，因此這部份我們還需要等待國外的文獻報

告，再進一步參考國外的操作方式。

內視鏡摘取胃網膜動脈可能是下一個里程碑，胃網膜動脈自從 1988 年被提出來參與冠狀動脈繞道手術，有相當兩極化的評價。來自西方的報告非常有限，來自東方的報告就以日本一枝獨秀，最近的資料顯示胃網膜動脈長期的暢通率僅次於內乳動脈。可惜的是，摘取胃網膜動脈的過程需要增加傷口的長度，也就是說延伸正中胸骨切開的傷口，需要額外打開腹腔，翻動腸胃，以及在橫隔膜上製造切口。幸運的是，現今腹腔鏡手術的器械譬如 Harmonic scapel 或是 ligasure，都能夠用很方便的方式進行血管的燒灼止血和分離，也就是說使用腹腔鏡手術，利用幾個有限的小傷口，可以獲得一條 arterial graft 來進行冠狀動脈繞道手術。這個技術目前並還沒有被報導，對以技術導向的亞東醫院心臟外科團隊來說，是一個不錯的方向。當然，如果再加上不經過胸骨、經由側胸的傷口來進行冠狀動脈繞道手術，胃網膜動脈加上左側的內乳動脈，也可以完成 total arterial bypass，也是微創冠狀動脈繞道手術的一個好選擇。

在過去 20 年以來，內視鏡已經在臨床上廣為利用，在外科的範疇裡也日益普遍。在一般外科的手術裡，由腹腔鏡膽囊切除手術，演進到腹腔鏡闌尾炎手術，現在包括各種胃、小腸、大腸、肝、脾臟甚至胰臟的手術，都可以見到內視鏡扮演著舉足輕重的角色。對胸腔外科而言，內視鏡輔助的胸腔手術更是家常便飯。對骨科而言，他們利用關節鏡；對耳鼻喉科而言，他們利用內視鏡；對婦產科而言，他們利用子宮和輸卵管鏡；對神經外科而言，他們也有腦室鏡；但對心臟血管外科來說，我們卻是最保守的一群，新的科技對我們而言，總是距離遙遠。

在這個實證醫學的年代，所有的醫療行為理應有它的佐證，內視鏡的應用的卻大大減少了外科手術的侵襲性，在一般的觀念中，心臟血管的手術就是大手術，也就是風險大的手術，當然也是傷口大的手術。對心臟血管外科的醫師而言，在他過去的訓練過程中，並沒有微創手術的這一個項目，在他操作的有限個案數中，也很難讓他有空間實際練習和應用微創手術的技巧。於是乎，微創手術對這一個特定的族群來說是進行緩慢的。誠如達爾文所說：物競天擇，適者生存。當我們將心比心從患者的觀點出發，我們會發現如果我們一定要接受一個手術，我們會希望手術的風險可以降低、傷口可以縮小、住院的時間可以縮短、及早回到工作崗位。從這些觀點，我們已經開始支持微創手術。恰巧的是，心臟血管外科的競爭對手是一群相當積極的心臟血管內科醫師，自從 1978 年 Grunzig 發明的 Percutaneous transcatheter balloon angioplasty 成功的治療冠狀動脈阻塞之後，幾乎每隔幾年，心臟血管內科醫師就會有新的武器和新的技術來治療新的疾病。在 1985 年 Palmar 和 Scharf 發明的冠狀動脈內支架，大大地推廣了心導管治療冠狀動脈阻塞的適應症。而近幾年的塗藥支架，更是獨領風騷，雖然這些科技的結晶，仍有不盡完美之處，但它帶給患者與家屬的憧憬，滿足他們不用接受開刀的希望，就可以了解新的治療方式遠比外科更令病患接受。

外科發展的 100 多年以來，新的手術方式不斷的淘汰舊的手術方式，隨著科技的進步，有越來越多的疾病，不需要接受外科的治療，而有其他的選擇，譬如藥物或其他低侵襲性的治療方式。也隨著社會的進步，最近 15 年以來的外科，也是歷史上演變最劇烈的一段時間，在外部環境方面，因傳播資訊的發達，我們必須面對對安全無限上綱要求的患者與家屬，有來自四面八方的競爭，在內部環境方面，我們有學習不完的資訊，和新的技巧。

微創手術雖然有很多好處，但最大的困難就是手術本身，當所有的外科醫師面臨這項新的挑戰時，常常是陌生的、無助的。我們過去的訓練過程，並不包含這些微創的技術，因為我們的老師也不曾有過這樣的經驗。當然，微創手術的存在除了可以滿足患者的期望以外，它的結果也必須要能夠禁得起同儕的檢驗，換句話說，它的結果應該至少不亞於現今傳統的手術。於是乎能夠達到傷口變小、合併症減少、效果不變的外科醫師相對有限。如果一個手術只限定於少數的外科醫師執行，那他必然不是一個成功的手術，也失去了它廣大的影響力。因此，推廣微創手術是另外一項重要的課題。只是如何推廣一個技術難度高的手術有相當的困難，我們走過的路、我們犯過的錯，都希望往後的追隨者不要再犯。我在 2007 年參訪香港中文大學附設醫院，他們經由賽馬會的贊助，設立的一個微創中心，占地超過 150 坪，除了一般的會議室、遠距視訊、圖書室以外，這個中心擁有超越一般醫院水平的內視鏡手術和麻醉的設備，讓受訓練的人員用來操作動物實驗，因為他們希望當你熟悉這一套設備的時候，可以把這一套設備的優點發揮在未來的病人身上，所以即便是動物實驗，他們也不會委屈受訓練的人員使用有限的器械。在工欲善其事必先利其器的想法之下，他們引進的相當多的新科技，包括寓教於樂的 simulator，操作者可以像是電動玩具的玩家過關斬將。此外，結合最新的影像技術將患者的電腦斷層或是核磁共振的影像，用 3D 立體的方式呈現在眼前，甚至結合於機器手臂內的電腦，讓操作機器手臂的使用者，在手術前就可以事先設定程式避開一些重要的組織，或是設計如何進行完整的切除。這些投資在台灣都不曾看見，但他對未來我們的競爭力卻有相當重要的影響。這些日子以來因為我們對微創的堅持，亞東醫院心臟外科也受到日本心臟外科界高度的肯定，也讓我們增加了許多交流的機會，從他們的身上我學到了很多，我看到他們對栽培新人的用心，日本的心臟血管外科每年至少會有兩次全國性的現場手術示範 (live demonstration)，在設定的手術項目會有十場左右的示範，許多評論者和海外學者共同對於手術的內容發表評論，其中當然不乏質疑與批評，但透過這種方式進行交流，可以將現實與理想做最完美的結合，也讓新人了解前輩的手法和考量，他們求知若渴的態度，甚至願意砸下重金進行海外的連線。從這個經驗看來，台灣在傳承手術技巧方面，辦理 workshop 是一個很好的選項。透過 workshop，我們可以操作 simulators，模擬 dry laboratory，甚至可以設計動物實驗或是在動物實驗上進行新人比賽，再者則是進行現場手術示範，達到不藏私的手術推廣，才能確保更多民眾的福祉。

第七章 論文英文簡述 (Summary)

According to Author Clarke's three laws of technology: First, the only way to discover the limit of possible is to venture a little way past them into the impossible. Second, when a scientist states that something is possible, he is almost certainly right. When he states that something is impossible, he is very probably wrong. Third, any sufficiently advanced technology is indistinguishable from magic.

In 1940s, Blalock and Taussig developed a novel palliative surgical treatment for cyanotic congenital heart diseases. From then on, cardiac surgery gathered public attention and received new blood for further inventions. In 1953, Gibbon developed the heart-lung machine and made the first "open heart surgery" come true. Cardiac surgery once again presented a new and huge surge. Most significant achievements and well known operations were established before 1980s. However, all of them were conducted via midline full sternotomy.

Started from mid-1980s, technological advancement enabled endoscopic operations. Laparoscopic cholecystectomy was one of the earliest and most famous examples. At that time, open cholecystectomy was a well-established operation which carried predictable and reproducible results. Most surgeons were familiar with this operation. The endoscopic procedure was completely new to them. Surgeons from that time had no chance to palpate the lesion, although they could visualize more details. Loss of tactile feedbacks, unpredictable learning curve, and trouble-shooting were reasons why some surgeons hesitated and resisted the new procedure. However, there are always early adaptors. Some pioneers solved those obstacles and set up the standard. Through practices, most surgeons accepted the procedure because their patients desired to have less invasive procedures. Starting from this example, more and more endoscopic or less invasive procedures were developed and replaced the conventional approaches in every surgical discipline.

Coronary artery bypass grafting (CABG) is a well established treatment for coronary artery disease. It provides more complete relief of angina and less need for repeated revascularization. However, it carries more peri-operative morbidities, including stroke and wound related complications. CABG was successful in the early era and remained unchanged as it was developed in 1960s. Full sternotomy, cardiopulmonary bypass, cardioplegic arrest, and large leg wounds for saphenous vein harvest were all characteristics to CABG. In 1980s, the rapid development of percutaneous interventions urged the transformation of CABG. Although CABG procedures remained in an increased trend for the past 2 decades, it did not correlate

with the significant increment of the incidence of coronary artery disease. Most patients with a newly diagnosed coronary artery disease chose to have percutaneous coronary interventions rather than the invasive counterpart-CABG. As the trend of surgical evolution, CABG per se should have modifications aiming at the reduction of the invasiveness, morbidities and potential mortalities.

The concerns of less invasive cardiac surgery remain the safety followed by efficacy. All new treatment modalities should provide “better” results. Some alternatives provide results “as good as” or “not inferior to” the conventional one. Tremendous works focus on head-to-head comparisons and keep to persuade other practitioners as followers. Less invasive surgical approaches face the same challenges as well. Besides from patients’ satisfaction, evidence showed that less invasive surgical approaches achieved the safety and efficacy as conventional ones. But how minimal is minimal enough? From the viewpoints of consumers, the best incision is no incision. That means we still have long way to go and will not have the true destination. In the real world, how to define the less invasive cardiac surgery? Most surgeons agree that elimination of heart lung machine and/or avoidance of sternotomy are currently available choices. The famous robotic cardiac surgeon - Chitwood stated that less invasiveness is a philosophy – a constellation of new routines, methods and techniques all directed collectively toward speedily returning patients to normalcy.

There are some impacts of less invasive cardiac surgery. The rapid growing interventional technology drives cardiac surgeons to think alternatively. The change in patient’s risk category urges less invasiveness for higher safety. The increase of hospital number and decrease in surgeons’ volume both have negative impacts for better practices. Reduced hospital resources and reduced industry interest in cardiac surgery prevent this high-esteem surgical discipline from new inventions. Despite all these obstacles, there are many recent advances in CABG. Off-pump CABG regains popular acceptance in recent 2 decades. Off-pump CABG fits the primary concern of less invasiveness and provides better results in regards to cerebral, pulmonary and renal outcomes. The enabling technologies provide an user-friendly situation for followers to learn this approach. Endoscopic harvest of graft conduits is the milestone for cardiac surgeons to enter the endoscopic era. Using this technique, both arterial and venous conduits are available without conventional, long skin incisions. Cerebral protection is another achievement. Intraoperative monitor equipments and proximal anastomosis facilitators are all aimed for reduction in this drastic complication. Intraoperative conduit confirmation for patency offers a safeguard for immediate revision. Fast track allows caregivers, patient, and families to predict every next step in a reasonable way. Pharmacological advances increase the long-term patency and

reduce adverse events and the need for repeated revascularization. Finally, robotic surgery offers a platform for totally endoscopic cardiac surgery. All these breakthroughs are endorsed from our colleagues' endeavor and intelligence.

The choice of conduits for CABG varies within patients. Arterial conduits consist of internal mammary artery, radial artery and right gastroepiploic artery. Venous conduits focus mainly on the great saphenous vein. Arterial conduits provide longevity on patency. The harvest procedures for arterial conduits are usually time consuming and technique demanding. Venous conduits are often readily available, but the long-term patency for them remains a myth. Conduit-related wound complications are not uncommon and usually underestimated or ignored because they are not life threatening. Saphenous vein related wound complications include hematoma, infection, poor healing, persistent leakage and poor cosmetic results. It has been one of the notorious consequences in CABG.

Saphenous vein was harvested in open method since it was used for grafting procedures. The abundance of adipose tissue prohibits adequate healing. Therefore, early in these practices, bridged skin incisions were used to reduce wound-related complications. Following the trend of endoscopic surgery, endoscope was applied in saphenous vein harvest in late 1990s. Endoscopic saphenous vein harvest started from an idea to a prototype. The instrument was applied from the animal experiment to the human trial. FDA approved it for clinical use in 2001 (Guidant Vasoview system). Since then, it was rapidly adopted by cardiac surgeons and welcomed by patients. Following the initial success of one company, there are several followers in the market.

Briefly speaking, endoscopic vein harvest (EVH) consists of several steps using specially designed instruments. A 2-cm skin incision was made over the saphenous vein near the knee area. Following an initial local dissection, a balloon trocar was inserted and a cone dissector was used to spread the surrounding tissue over the saphenous vein. Carbon dioxide was insufflated at a given pressure to open up the subcutaneous tract and facilitate the dissection. The remaining branches were divided using endoscopic scissors incorporated with cauterization. After proximal ligation and division were completed, the saphenous vein could be pulled out through the first incision.

The clinical benefits are obvious. Several case-control and prospective, randomized, controlled trials show that EVH results in decreased infection rate, fewer observed morbidities, fewer mean days to ambulation, reduced total length of stay, improved

cosmetic results and overall patients' satisfaction. Traditional longitudinal saphenectomy is a multivariable risk factor for development of leg wound complications. Regardless of harvest techniques, double blinded histological assessment involved endothelial, elastic lamina, and smooth muscle continuity as well as medial and adventitial connective tissue uniformity are not significantly different. The effect of endoscopic technique on endothelial cell viability is comparable to that of the open technique. Electron microscopic evaluation using scanning and transmission electron microscopy for endoscopic and conventional methods reveals similar damages in endothelial cell edema, separation, detachment, basement membrane exposure and collagen exposure. Even molecular studies were done. Endoscopic and open saphenous vein harvest are comparable in their effects on synthesis of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 and the levels of interleukin-1, interleukin-2 and interleukin-10. But are all these experimental benefits translated into better patients' outcomes?

There are two important articles dealing with patency studies comparing endoscopic and conventional approaches. One prospective, randomized study shows that EVH is not a risk factor for vein graft occlusion or vein graft disease. The overall patency rate depends on target and vein-related variables and patient characteristics rather than the method of vein harvesting. The other prospective, randomized study shows that five-year actual event-free survival is similar in patients with either an endoscopic or traditional vein-harvesting procedures. Long-term patency and event-free survival are our ultimate goals to evaluate the new approach. However, there are lots of confounding factors. Since direct evidence of patency is lacking, we propose the following studies to evaluate the endothelial functions and refer as supporting evidence for long-term outcomes.

During the last 6 years, we collected more than 1400 cases of EVH in our institute. Our clinical experience modified the initial way of our approach. We reduced the need for two skin incisions. In order to achieve proximal ligation and division, a percutaneous stitch was used to encircle the proximal saphenous vein from outside under the endoscopic vision. After gentle ligation, saphenous vein was divided from inside using endoscopic scissors. Preoperative mapping of saphenous vein is also one of the keys to success. Duplex ultrasound scanning localizes vein segment precisely, optimizes incision sites, eliminates blind exploration and also improves conduit planning. Some varicosities could be identified prior to surgery and EVH could be abandoned to reduce the cost.

Early in our clinical practices, a rare complication – carbon dioxide embolism

happened as an incidence. Due to routine application of transesophageal echocardiography in CABG, a prospective, observational study was conducted. Our objectives were to determine the incidence, severity and the time course of the carbon dioxide embolism during EVH using carbon dioxide insufflation. Four hundred three consecutive patients scheduled for off-pump coronary artery bypass surgery or peripheral artery bypass surgery were studied. Multiplane transesophageal echocardiography with a new transgastric view was used to monitor bubbles in the inferior vena cava and hepatic vein. The overall carbon dioxide embolism occurred in 17.1% of patients. Whereas, mild, moderate, and massive carbon dioxide embolism occurred in 13.1%, 3.5% and 0.5%, respectively. The occurrence of moderate and massive carbon dioxide embolism was frequently associated with the surgical manipulation of branches of saphenous veins. No significant risk factors were identified in multiple logistic regression analysis. Our report first addressed the occurrence of un-notified entity and gave the idea of incidence of occurrence. In the clinical scenario of massive carbon dioxide embolism, circulatory collapse, high pulmonary artery pressure, high central venous pressure, and desaturation happened without anticipation. Rapid commencement of cardiopulmonary bypass was the only way to save the patient. For beginners who struggled with the learning curve, we identified a potential missed, but dangerous complication. Cautious hemodynamic monitor and careful manipulation were helpful.

Following the identification of carbon dioxide embolism, another clinical study was proposed to reduce this complication. The carbon dioxide insufflation was the keystone to enable the endoscopic techniques. Of course, there were several modifiable factors. Careful manipulation and complete seal-off of those vein branches were important with no doubt. The techniques to divide vein branches varied and could not be well controlled for study. The duration of carbon dioxide insufflation certainly played an important role. But it seemed not reasonable to limit the harvest time in order to prevent this complication. Therefore, we focus on the insufflation pressure. Four hundred and ninety eight consecutive patients scheduled for elective off-pump CABG were prospectively studied. These patients were randomly assigned into high or low pressure groups in which 15 and 12 mmHg carbon dioxide insufflation pressure were used during EVH, respectively. Multiplane transesophageal echocardiography with transgastric inferior vena cava view was used to monitor the appearance of carbon dioxide bubbles. The incidence of carbon dioxide embolism in the high pressure group was significantly higher than that in the low pressure group. (13.3% vs 6.5%, $p < 0.05$) Two episodes of emergent cessation of carbon dioxide insufflation were required in the high pressure group in order to prevent further hemodynamic compromise. No massive carbon dioxide embolism with significant

hemodynamic alterations occurred in either group. In comparison with our previous experience (17.1%), the overall incidence of carbon dioxide embolism was reduced. Meticulous manipulation of vein branches played a role. Reduction of carbon dioxide insufflation pressure was indeed the major determinant. From this result, we concluded that the incidence of carbon dioxide embolism during EVH could be reduced with a lower insufflation pressure, which, in combination with increased surgical expertise and continuous transesophageal echocardiography monitoring helps to reduce the risks of massive carbon dioxide embolism. The first clinical observational study and the second prospective, randomized, controlled study were novel for all those EVH practitioners. These reports highlighted the importance of the systemic side effect and add safe margins for beginners in this practice.

Besides from our clinical experience, several basic studies were proposed to evaluate the clinical benefits of EVH. The functional integrity of endothelium in venous conduits play a critical role in early or late graft occlusion. Vein trauma after saphenectomy may influence the progression of medial and intimal hyperplasia and ultimately affect the graft patency. The aims of our basic researches were to investigate the impact of the different vein-harvesting procedures: EVH and open vein harvest, on the endothelial integrity and function of saphenous veins. We started from the morphological evaluation. CD31, so called platelet endothelial cell adhesion molecule, was targeted for this study. CD31 is highly expressed on endothelial cells. Immunohistochemical staining for CD31 was used to localize this molecule and so was the location of endothelial cells. Patients proposed to have coronary artery bypass surgery were enrolled for this survey. A pair of saphenous vein segment was harvested in each patient. The segments harvested with endoscopic technique and open technique were compared for the immunohistochemical staining. Our results showed the endoscopic technique preserved more of the endothelial cells than conventionally open harvest technique. This result encouraged us to continuous our works.

Following the morphological evaluation, endothelial function was our next target. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS), endothelin-1 (ET-1), and cyclooxygenase-2 (Cox-2) were selected to represent endothelial function. These 3 molecules were famous and crucial for endothelial functions, including platelet aggregation, vascular tone, thrombogenicity, smooth muscle cell proliferation, etc. Initially, we tried to understand the protein amounts of those molecules after two different procedures. We failed in quantification of these proteins using Western blotting. Then, we shifted to ELISA techniques. After serial calibrations, significant variations existed in different individuals for these proteins which could not reach the statistically significant difference. At least, the protein expression showed that the new endoscopic method

was not inferior to the old open method.

However, it seemed not reasonable that there would be difference in protein expression if our manipulation or intervention was less than 30 minutes. Usually, it took more than 30 minutes from a mechanical stimulus, through signal transduction, gene expression (from DNA transcription, RNA translation) to the final product-protein. Therefore, we repeated our study targeting on the RNA of these 3 molecules. First of all, primers were constructed for real-time PCR. The results showed that there was no difference in RNA amount of eNOS and Cox-2, but higher ET-1 RNA was identified in the saphenous vein segment of open harvest group. As we know, ET-1 was highly related to vasoconstriction and smooth muscle cell proliferation. Endoscopic harvest technique seemed favorable in this context. Although the evidence was not solid enough in RNA analysis, we concluded that endoscopic technique was better than conventional way when taking both morphological and functional evaluations.

Current practices are expected to base on evidence. Minimally invasive surgery per se is favorable in clinical outcomes. Like endoscopic saphenous vein harvest, it provides less recovery time, shorter length of stay, shorter time to return to work, less complications and higher satisfaction. But we still expect more! We still expect for the better long-term patency from the less invasive way, since the patency translates to better long-term outcomes-less repeated revascularization and better survival. However, there is no available data yet. Indirect evidences derived from endothelial studies like our works reveal favorable results. Thus, we have better reasons to continue our works. Indeed, it is lonely to be a pioneer. The pioneer is responsible for uncertainty and responsible to answer unknown questions and face new challenges. Hopefully, we can have more evidence to persuade followers and benefit our patients. We will try to answer those unanswered questions.

第八章 參考文獻

1. Acar C, Farge A, Chardigny C, Beyssen B, Pagny JY, Grare P, Fabiani JN, Deloche A, Guermontprez JL, Carpentier A. Use of the radial artery for coronary artery bypass: a new experience after 20 years. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux* 1993;86: 1683-9.
2. Alexander MJ, Perna J. Endoscopic saphenous vein graft harvest for extracranial-intracranial bypass procedures. *Surg Neurol* 2005;63:565-8.
3. Allen KB, Griffith GL, Heimansohn DA, Robison RJ, Matheny RG, Schier JJ, Fitzgerald EB, Shaar CJ. Endoscopic versus traditional saphenous vein harvesting: a prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg* 1998;66:26-31.
4. Allen KB, Heimansohn DA, Robison RJ, Schier JJ, Griffith GL, Fitzgerald EB. Influence of endoscopic versus traditional saphenectomy on event-free survival: five-year follow-up of a prospective randomized trial. *Heart Surg Forum* 2003;6:e143-5.
5. Allen KB, Heimansohn DA, Robison RJ, Schier JJ, Griffith GL, Fitzgerald EB, Isch JH, Abraham S, Shaar CJ. Risk factors for leg wound complications following endoscopic versus traditional saphenous vein harvesting. *Heart Surg Forum* 2000;3:325-30.
6. Alrawi S, Balaya F, Raju R, Shirazian D, Acinapura A, Cunningham J. Nitric oxide expression by interleukin-10 in the endoscopic and open methods of vein harvesting in coronary artery bypass surgery. *JSLS* 2002;6:5-9.
7. Alrawi SJ, Balaya F, Raju R, Cunningham JN Jr, Acinapura AJ. A comparative study of endothelial cell injury during open and endoscopic saphenectomy: an electron microscopic evaluation. *Heart Surg Forum* 2001;4:120-7.
8. Alrawi SJ, Raju R, Alshkaki G, Acinapura AJ, Cunningham JN Jr. Saphenous vein endothelial cell viability: a comparative study of endoscopic and open saphenectomy for coronary artery bypass grafting. *JSLS* 2001;5:37-45.
9. Alrawi SJ, Raju R, Satheesan R, Cunningham JN, Acinapura AJ. Interleukin-1, interleukin-2 and interleukin-10 expression in different techniques of saphenous vein harvesting. *Heart Surg Forum* 2001;4:47-52.
10. Alrawi SJ, Samee M, Raju R, Shirazian D, Acinapura AJ, Cunningham JN. Intercellular and vascular cell adhesion molecule levels in endoscopic and open saphenous vein harvesting for coronary artery bypass surgery. *Heart Surg Forum* 2000;3:241-5.
11. Anonymous: First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation). CABRI Trial Participants. *Lancet* 1995;346:1179-84.
12. Banks TA, Manetta F, Glick M, Graver LM. Carbon dioxide embolism during

- minimally invasive vein harvesting. *Ann Thorac Surg*. 2002; 73:296-7.
13. Bhan A, Gupta V, Choudhary SK, Sharma R, Singh B, Aggarwal R, Bhargava B, Sharma AV, Venugopal P. Radial artery in CABG: could the early results be comparable to internal mammary artery graft? *Ann Thorac Surg* 1999;67:1631-6.
 14. Bishop-Bailey D, Mitchell JA, and Warner TD. COX-2 in cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:956-8.
 15. Bitondo JM, Daggett WM, Torchiana DF, Akins CW, Hilgenberg AD, Vlahakes GJ, Madsen JC, MacGillivray TE, Agnihotri AK. Endoscopic Versus Open Saphenous Vein Harvest: A Comparison of Postoperative Wound Complications. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:523-8
 16. Borger MA, Cohen G, Buth KJ, Rao V, Bozinovski J, Liaghati-Nasseri N, Mallidi H, Feder-Elituv R, Sever J, Christakis GT, Bhatnagar G, Goldman BS, Cohen EA, Fremes SE. Multiple arterial grafts: radial versus right internal thoracic arteries. *Circulation* 1998;98:7-13.
 17. Bourassa MG. Clinical trials of coronary revascularization: coronary angioplasty vs. coronary bypass grafting. *Curr Opin Cardiol* 2000;15:281-6.
 18. Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM, Sundarum V, Perez MV, Varghese R, Kapoor JR, Ardehali R, Owens DK, Hlatky MA. Systemic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med* 2007;147:703-16.
 19. Brodman RF, Frame R, Camacho M, Hu E, Chen A, Hollinger I. Routine use of unilateral and bilateral radial arteries for coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:959-63.
 20. Buxton B, Fuller J, Gaer J, Liu JJ, Mee J, Sinclair R, Windsor M. The radial artery as a bypass graft. *Curr Opin Cardiol* 1996;11:591-8.
 21. Calafiore AM, Teodori G, Di Giammarco G, D'Annunzio E, Angelini R, Vitolla G, Maddestra N. Coronary revascularization with the radial artery: new interest for an old conduit. *J Card Surg* 1995;10:140-6.
 22. Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts-effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med* 1996;334:216-20.
 23. Caputo M, Reeves B, Marchetto G, Mahesh B, Lim K, Angelini GD. Radial versus right internal thoracic artery as a second arterial conduit for coronary surgery: early and midterm outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:39-47.
 24. Carpino PA, Khabbaz KR, Bojar RM, Rastegar H, Warner KG, Murphy RE, Payne DD. Clinical benefits of endoscopic vein harvesting in patients with risk factors for saphenectomy wound infections undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119:69-75.

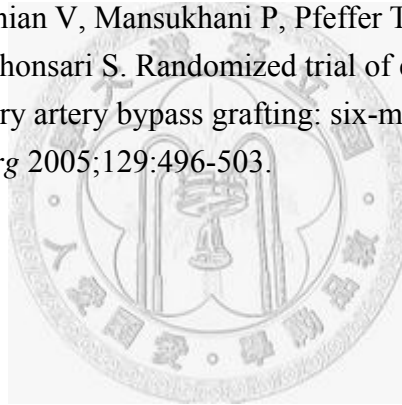
25. Chaitman BR, Rosen AD, Williams DO, Bourassa MG, Aguirre FV, Pitt B, Rautaharju PM, Rogers WJ, Sharaf B, Attubato M, Hardison RM, Srivatsa S, Kouchoukos NT, Stocke K, Sopko G, Detre K, Frye R. Myocardial infarction and cardiac mortality in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) randomized trial. *Circulation* 1997;96:2162-70.
26. Chavanon O, Ducharme B, Carrier M, Cartier R, Hébert Y, Pagé P, Pellerin M, Pelletier LC, Perrault LP. Endoscopic saphenectomy for coronary artery bypass surgery: comparison of two techniques with and without carbon dioxide insufflation. *Can J Cardiol*. 2000;16:757-61.
27. Chavanon O, Tremblay I, Delay D, Bouveret A, Blain R, Perrault LP. Carbon dioxide embolism during endoscopic saphenectomy for coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:557-8.
28. Chen AH, Nakao T, Brodman RF, Greenberg M, Charney R, Menegus M, Johnson M, Grose R, Frame R, Hu EC, Choi HK, Safyer S. Early postoperative angiographic assessment of radial grafts used for coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111: 1208-12.
29. Chitwood WR Jr, Guliernos V: What is minimally invasive cardiac surgery? CTSnet Web site. 2003 22
30. Chong WC, Ong PJ, Hayward C, Moat N, Collins P. Effects of storage solutions on *in vitro* vasoreactivity of radial artery conduits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:470-5.
31. Couture P, Boudreault D, Derouin M, Allard M, Lepage Y, Girard D, Blaise G. Venous carbon dioxide embolism in pigs: an evaluation of end-tidal carbon dioxide, transesophageal echocardiography, pulmonary artery pressure, and precordial auscultation as monitoring modalities. *Anesth Analg*. 1994;79:876-83.
32. Crouch JD, O'Hair DP, Keuler JP, Barragry TP, Werner PH, Kleinman LH. Open versus endoscopic saphenous vein harvesting: wound complications and vein quality. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:1513-6.
33. Diegeler A, Thiele H, Falk V, Hambrecht R, Spyrtanis N, Sick P, Diederich KW, Mohr FW, Schuler G. Comparison of stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 2002;347:561-6.
34. Felisky CD, Paull DL, Hill ME, Hall RA, Ditkoff M, Campbell WG, Guyton SW. Endoscopic greater saphenous vein harvesting reduces the morbidity of coronary artery bypass surgery. *Am J Surg*. 2002;183:576-9.
35. Galajda Z, Jagamos E, Maros T, Péterffy A. Radial artery grafts: surgical anatomy and harvesting techniques. *Cardiovasc Surg* 2002;10:476-80.
36. Genovesi MH, Torrillo L, Fonger J, Patel N, McCabe JC, Subramanian VA.

- Endoscopic radial artery harvest: a new approach. *Heart Surg Forum* 2001;4: 223-4.
37. Gibbons RJ, Fihn SD. Coronary Revascularization: new evidence, new challenges. *Ann Intern Med* 2007;147:732-734.
38. Griffith GL, Allen KB, Waller BF, Heimansohn DA, Robison RJ, Schier JJ, Shaar CJ. Endoscopic and traditional saphenous vein harvest: a histologic comparison. *Ann Thorac Surg* 2000;69:520-3.
39. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, Culliford AT, Isom OW, Gold JP, Rose EA. Long-term outcomes of coronary artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005;352:2174-83.
40. Hata M, Seevanayagam S, Manson N, Rosalion A, Matalanis G, Raman J, Buxton BF. Radial artery 2000: risk analysis of mortality for coronary bypass surgery with radial artery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2002;8: 354-7.
41. He GW. Verapamil plus nitroglycerin solution maximally preserves endothelial function of the radial artery: comparison with papaverine solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1321-7.
42. Herron DM, Vernon JK, Gryska PV, Reines HD. Venous gas embolism during endoscopy. *Surg Endosc*. 1999;13:276-9.
43. Hirose H, Amano A, Takanashi S, Takahashi A. Coronary artery bypass grafting using the gastroepiploic artery in 1,000 patients. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1371-9.
44. Izzat MB, Yim AP. Video-assisted internal mammary artery mobilization for minimally invasive direct coronary artery bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:811-2.
45. Kamiya H, Ushijima T, Kanamori T, Ikeda C, Nakagaki C, Ueyama K, Watanabe G. Use of the radial artery graft after transradial catheterization: is it suitable as a bypass conduit? *Ann Thorac Surg* 2003;76: 1505-9.
46. Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, Collins P, Wang D, Sigwart U, Pepper J. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2004;350:21-8.
47. Kiaii B, Moon BC, Massel D, Langlois Y, Austin TW, Willoughby A, Guiraudon C, Howard CR, Guo LR. A prospective randomized trial of endoscopic versus conventional harvesting of the saphenous vein in coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:204-12.
48. Lattouf OM, Puskas JD, Thourani VH, Noora J, Kilgo PD, Guyton RA. Does the number of grafts influence surgeon choice and patient benefit of off-pump over conventional on-pump coronary artery revascularization in multivessel coronary artery disease? *Ann Thorac Surg* 2007;84:1485-95.

49. Leavitt BJ, O'Connor GT, Olmstead EM, Morton JR, Maloney CT, Dacey LJ, Hernandez F, Lahey SJ. Use of the internal mammary artery graft and in-hospital mortality and other adverse outcomes associated with coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2001;103:507-12.
50. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S715-20.
51. Lin SM, Chang WK, Tsao CM, Ou CH, Chan KH, Tsai SK. Carbon dioxide embolism diagnosed by transesophageal echocardiography during endoscopic vein harvesting for coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg*. 2003;96:683-5.
52. Lin TY, Chiu KM, Wang MJ, Chu SH. Carbon dioxide embolism during endoscopic saphenous vein harvesting in coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:2011-5.
53. Louagie Y, Buche M, Jamart J, Eucher P, Haxhe JP, Schoevaerds JC. Operative risk assessment in coronary artery bypass surgery, 1990-1993: evaluation of perioperative variables. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995;43:134-41.
54. Mack M, Acuff T, Yong P, Jett GK, Carter D. Minimally invasive thoroscopically assisted coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:20-4.
55. Mack MJ, Osborne JA, Shennib H. Arterial graft patency in coronary artery bypass grafting: what do we really know? *Ann Thorac Surg* 1998;66:1055-9.
56. Meharwal ZS, Trehan N. Functional status of the hand after radial artery harvesting: results in 3,977 cases. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1557-61.
57. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA, Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001;344:395-402.
58. Newman RV, Lammle WG. Radial artery harvest using endoscopic techniques. *Heart Surg Forum* 2003;6:194-5.
59. Patel AN, Hebeler RF, Hamman BL, Hunnicutt C, Williams M, Liu L, Wood RE. Prospective analysis of endoscopic vein harvesting. *Am J Surg* 182:716-9.
60. Patel AN, Hebeler RF, Hamman BL, Hunnicutt C, Williams M, Liu L, Wood RE. Prospective analysis of endoscopic vein harvesting. *Am J Surg* 2001;182:716-9.
61. Phillips J, Keith D, Hulka J, Hulka B, Keith L. Gynecologic laparoscopy in 1975. *J Reprod Med*. 1976;6:105-17.
62. Possati G, Gaudino M, Prati F, Alessandrini F, Trani C, Glieda F, Mazzari MA, Luciani N, Schiavoni G. Long-term results of the radial artery used for myocardial revascularization. *Circulation* 2003;108:1350-4.

63. Puskas JD, Edwards FH, Pappas PA, O'Brien S, Peterson ED, Kilgo P, Ferguson TB Jr. Off-pump techniques benefit men and women narrow the disparity in mortality after coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1447-56.
64. Puskas JD, Sharoni E, Williams WH, Petersen R, Duke P, Guyton RA. Is routine use of temporary epicardial pacing wires necessary after either OPCAB or conventional CABG/CPB? *Heart Surg Forum* 2003;6:e143-5
65. Reston JT, Tregear SJ, Turkelson CM. Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1510-5.
66. Rodrigus IE, Stockman B, Amsel BJ, Moulijn AC. Should we use video-assisted endoscopic vein harvesting as a standard technique? *Heart Surg Forum* 2001;4:53-5
67. Sabik JF, Gillinov AM, Blackstone EH, Vacha C, Houghtaling PL, Navia J, Smedira NG, McCarthy PM, Cosgrove DM, Lytle BW. Does off-pump coronary surgery reduce morbidity and mortality? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:698-707.
68. Scarborough JE, White W, Derilus FE, Mathew JP, Newman MF, Landolfo KP. Neurologic outcomes after coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2003;15:52-62.
69. Schurr UP, Lachat ML, Reuthebuch O, Kadner A, Mäder M, Seiffert B, Hoerstrup SP, Zünd G, Genoni M, Turina MI. Endoscopic saphenous vein harvesting for CABG: a randomized, prospective trial. *Thorac Cardiovasc Surg* 2002;50:160-3.
70. Seabolt PB, Reardon MJ. Endoscopic vein harvesting in cardiac surgery. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:444-6.
71. Selnes OA, Goldsborough MA, Borowicz LM, McKhann GM. Neurobehavioural sequelae of cardiopulmonary bypass. *Lancet* 1999;353:1601-6.
72. Shapira OM, Xu A, Vita JA, Aldea GS, Shah N, Shemin RJ, Keaney JF Jr. Nitroglycerin is superior to diltiazem as a coronary bypass conduit vasodilator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:906-11.
73. Sharony R, Bizakis CS, Kanchuger M, Galloway AC, Saunders PC, Applebaum R, Schwartz CF, Ribakove GH, Culliford AT, Baumann FG, Kronzon I, Colvin SB, Grossi EA. Off-pump coronary artery bypass grafting reduces mortality and stroke in patients with atheromatous aortas: a case control study. *Circulation* 2003;108:II15-20.
74. Solomon AJ, Gersh BJ. Management of chronic stable angina: medical therapy, percutaneous transluminal coronary angioplasty, and coronary artery bypass graft surgery—lessons from the randomized trials. *Ann Intern Med* 1998;128:216-23.
75. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits

- over 15 years. *Ann Thorac Surg* 2004;77: 93-101.
76. Tatoulis J, Royse AG, Buxton BF, Fuller JA, Skillington PD, Goldblatt JC, Brown RP, Rowland MA. The radial artery in coronary surgery: a 5-year experience—clinical and angiographic results. *Ann Thorac Surg* 2002;73:143-7.
77. van Dijk D, Keizer AM, Diephuis JC, Durand C, Vos LJ, Hijman R. Neurocognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:632-9.
78. Venkateswaran RV, Charman SC, Goddard M, Large SR. Lethal mesenteric ischaemia after cardiopulmonary bypass: a common complication? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:534-8.
79. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003;108:2054-9.
80. Vrancic JM, Piccinini F, Vaccarino G, Iparraguirre E, Albertal J, Navia D. Endoscopic saphenous vein harvesting: initial experience and learning curve. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:1086-9.
81. Yun KL, Wu Y, Aharonian V, Mansukhani P, Pfeffer TA, Sintek CF, Kochamba GS, Grunkemeier G, Khonsari S. Randomized trial of endoscopic versus open vein harvest for coronary artery bypass grafting: six-month patency rates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:496-503.



第九章 附錄（歷年著作）

1. **Chiu KM**, Chu SH, Ko WJ, Hsu RB, Li YL, Lin YH, Chen YS, Wang SS, Lee PH. Combined heart and kidney transplantation: a case report and review of literature. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996;2(6):431-432.
2. **Chiu KM**, Yu SY, Ko WJ, Wang SS, Chu SH*. Mechanical circulatory support report of a care and review of literature. *Tzu Chi Medical Journal* 1997;9(3):235-239.
3. Chen JS, Lee WJ*, Chang YJ, Wu MZ, **Chiu KM**. Laparoscopic resection of a primary retroperitoneal mucinous cystadenoma: report of a case. *Surgery Today* 1998;28(3):343-345. (SCI)
4. Lin TY, **Chiu KM**, Wang MJ*, Chu SH. Carbon dioxide embolism during endoscopic saphenous vein harvesting in coronary artery bypass surgery. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery** 2003;126(6):2011-2015. (SCI)
5. Lin TY, **Chiu KM**, Chien CY, Wang MJ*, Chu SH. Right ventricular outflow obstruction caused by metastatic hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(6):1152-1153. (SCI)
6. Li AH*, Chan TY, Chu YT, **Chiu KM**, Chu SH. Weight-adjusted and activated clotting time-guided heparinization might reduce the postprocedural hemorrhage in percutaneous transluminal angioplasty for acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2004;35(4):e77-78. (SCI)
7. **Chiu KM**, Lin TY, Huang PH, Chu SH*. Hand-assisted laparoscopic surgery for abdominal aortic aneurysm. *Journal of the Formosan Medical Association* 2004;103(9):724-726. (SCI)
8. Lin YC*, Ma JY, Yeh SJ, **Chiu KM**, Chu SH. Use of extracorporeal membrane oxygenation to rescue a newborn with early-onset group B streptococcal sepsis and cardiopulmonary failure. *Journal of the Formosan Medical Association* 2004;103(1):67-70. (SCI)
9. **Chiu KM**, Lin TY, Chen JS, Li SJ*, Chu SH. Tricuspid valve replacement with a cryopreserved pulmonary homograft. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2005;130(5):e1-2. (SCI)
10. **Chiu KM**, Chen JS, Yeh SJ*, Lin TY, Ma JY, Li SJ, Chu SH. Hybrid angioplasty for left pulmonary artery stenosis after total correction of tetralogy of Fallot: report of one case. *Acta Paediatrica Taiwanica* 2005;46(3):174-177.
11. **Chiu KM**, Li SJ, Hung FM*, Chu SH, Lin TY. Right heart bypass for acute traumatic respiratory distress syndrome. *ASAIO Journal* 2005;51(6):826-828. (SCI)
12. Lin TY, Chen Y, **Chiu KM***, Lu CW, Jean WH, Horng FM, Chu SH. Cell saver does not increase pro-inflammatory cytokine levels and expression of adhesive molecules in the salvaged blood of patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Taiwanica* 2005;43(4):211-215.

13. **Chiu KM**, Chu SH*. Coronary artery surgery – recent developments. *Acta Cardiologica Sinica* 2005;21(3):131-136.
14. Chen YS, Yu HY, Huang SC, **Chiu KM**, Lin TY, Lai LP, Lin FY, Wang SS, Chu SH, Ko WJ*. Experience and result of extracorporeal membrane oxygenation in treating fulminant myocarditis with shock: what mechanical support should be considered first? *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2005;24(1):81-87. (SCI)
15. **Chiu KM**, Lin TY, Li SJ, Chan CY, Chu SH*. Surgical resection of primary cardiac lymphoma. *Clinical Lymphoma & Myeloma* 2006;6(5):420-421. (SCI)
16. Chan CY, Li SJ, **Chiu KM***. Endovenous laser treatment for varicosities in lower extremities. *Formosan Journal of Surgery* 2006; 39(3):113-118.
17. **Chiu KM**, Lin TY, Chu SH*. Successful heterotopic heart transplant after cardiopulmonary bypass rescue of an arrested donor heart. *Transplantation Proceedings* 2006;38(5):1514-1515. (SCI)
18. **Chiu KM**, Lin TY, Cheng JS, Li SJ, Chan CY, Chu SH*. Left ventricle apical conduit to bilateral subclavian artery in a patient with porcelain aorta and aortic stenosis. *Circulation* 2006;113(9):e388-389. (SCI)
19. **Chiu KM**, Lin TY, Wang MJ*, Chu SH. Reduction of carbon dioxide embolism for endoscopic saphenous vein harvesting. *Annals of Thoracic Surgery* 2006;81(5):1697-9. (SCI)
20. **Chiu KM**, Lin TY, Li SJ, Chan CY, Chu SH*. Hybrid pulmonary artery conduit angioplasty for heterotopic heart transplantation. *Transplantation Proceedings* 2006;38(5):1538-1540. (SCI)
21. **Chiu KM***, Li SJ, Chen JS, Lin TY, Chan CY, Chu SH*. Endoscopic radial artery harvest for coronary artery bypass surgery. *Journal of the Formosan Medical Association* 2006;105(5):384-389. (SCI)
22. **Chiu KM**, Lin TY, Chu SH, Lu CW*. Managing sternal osteomyelitis with antibiotic bead implantation. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals* 2006;14(2):e41-42.
23. **Chiu KM**, Chen JS, Lin TY, Chu SH, Li SJ*. Caval inflow occlusion during surgery for tricuspid infective endocarditis: report of a case. *Formosan Journal of Surgery* 2006;39(1):33-37.
24. **Chiu KM***, Lin TY, Chu SH. Huge left atrial thrombus in a patient with mitral bioprosthesis. *Heart* 2006;92(9):1212. (SCI)
25. **Chiu KM**, Lin TY, Li SJ, Chu SH*. Less invasive mitral valve surgery via right minithoracotomy. *Journal of the Formosan Medical Association* 2006;106(9):715-721. (SCI)
26. **Chiu KM**, Lin TY, Wang MJ*. Huge right coronary artery aneurysm in a young adult. *European Heart Journal* 2006;27(18):2195. (SCI)
27. Yang CH*, Chan PH, La SK, *Chiu KM*. Ruptured angiomyolipoma with fatty

tumor thrombus of the renal vein and inferior vena cava. *Chang Gung Medical Journal* 2006; 29(4): 21-24.

28. Tsai WF, **Chiu KM**, Chu SH*. Successful resuscitation of a cardiac arrest patient with ruptured acute ascending aortic dissection after pericardial tamponade. *Journal of Emergency and Critical Care Medicine* 2006;17(4): 169-174.
29. **Chiu KM***, Chan HL, Chu SH, Lin TY. Carvedilol can restore the multifractal properties of heart beat dynamics in patients with advanced congestive heart failure. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2007;132(1-2):76-80. (SCI)
30. **Chiu KM***, Chu SH, Chen JS, Li SJ, Chan CY, Lin TY. Total thoracoabdominal aortic replacement in a Marfan patient following heart transplantation and hemiarch repair. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2007;13(4):4-6. (SCI)
31. **Chiu KM**, Lin TY, Chu SH*. Endovascular balloon proximal occlusion during repair for ruptured abdominal aortic aneurysm: report of a case. *Formosan Journal of Surgery* 2007; 40(2):81-84.
32. **Chiu KM**, Chu SH*, Li SJ. Kommerell's aneurysm. *European Heart Journal* 2007;28(7):820. (SCI)
33. **Chiu KM**, Chu SH, Chen JS, Li SJ, Chan CY, Chen KS*. Spiral saphenous vein graft for portal vein reconstruction in pancreatic cancer surgery. *Vascular and Endovascular Surgery* 2007;41(2):149-152.
34. Lin TY, **Chiu KM**, Lu CW, Jean WH, Wang MJ*, Chu SH. Immediate extubation in the operating room after cardiac operations with thoracotomy and sternotomy. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2007;45(1):3-8.
35. Chu SH*, **Chiu KM**, Lin TY, Chu TWT, Yeih DF, Li AH. Two donor hearts beat in one chest. *Texas Heart Institute Journal* 2007; 34(2):230-2. (SCI)
36. **Chiu KM**, Lin TY, Li SJ, Chen JS, Chan CY, Chu SH*. Endoscope-assisted minimally invasive surgery for coronary artery bypass. *Formosan Journal of Surgery* 2007;40(3):111-116.
37. **Chiu KM***, Li SJ, Lin TY, Chan CY, Chu SH. Innominate artery cannulation for aortic surgery. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals* 2007;15(4):348-50.
38. Chuang WP, **Chiu KM***. Pigtail slip-knot catches the heart. *Catheterization and cardiovascular interventions* 2007;70(6):824-825 (SCI)
39. **Chiu KM***, Chu SH, Chan CY. Dislodged caval stent in right pulmonary artery. *Catheterization and cardiovascular interventions* 2007;70(6):799-800 (SCI)
40. **Chiu KM**, Chen CL, Chu SH*, Lin TY. Endoscopic harvest of saphenous vein - a lesson learned from 1348 cases. *Surgical Endoscopy* 2008;22(1):183-7 (SCI)
41. **Chiu KM***, Chu SH, Lin TY. Left atrial isomerism with right pulmonary artery thrombosis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2008;33(1):112 (SCI)
42. **Chiu KM***, Lin TY, Chen JS, Chu SH. Rupture of renal artery aneurysm due to Salmonella infection in a patient with systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*

2008;17(2):135-8 (SCI)

43. **Chiu KM**, Lin TY, Chu SH*. Huge femoral artery pseudoaneurysm. *Circulation* 2008;117(8):1100 (SCI)
44. **Chiu KM***, Lin TY, Chen JS, Chu SH. Percutaneous cardioplegia delivery using the miniport in minimally invasive mitral valve surgery. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2008;7(2):342-3.
45. **Chiu KM**, Wu CC, Wang MJ, Lu CW, Shieh JS, Lin TY*, Chu SH. Local infusion of bupivacaine combined with intravenous patient-controlled analgesia provides better pain relief than intravenous patient-controlled analgesia alone in minimally invasive cardiac surgery patients. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2008;135(6):1348-52 (SCI)
46. **Chiu KM***, Lin TY, Chu SH, Chen JS. Totally laparoscopic repair for abdominal aortic aneurysm. *Journal of the Formosan Medical Association* 2007 Accepted and in press (SCI)

