

Kết quả ghép tế bào gốc tủy xương tự thân điều trị xơ gan mất bù do viêm gan virus B

Autologous bone marrow stem cell transplantation in treatment of decompensated cirrhosis due to hepatitis B virus

Đào Trường Giang**, Bùi Tiến Sỹ*, Vũ Viết Sáng*,
Nguyễn Bình An*, Nguyễn Trọng Tuyển*,
Lý Tuấn Khải*, Nguyễn Tiến Thịnh*

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
**Học viện Quân y

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của ghép tế bào gốc tủy xương tự thân (ABMi) để điều trị xơ gan mất bù do viêm gan B. **Đối tượng và phương pháp:** 60 bệnh nhân xơ gan mất bù do virus viêm gan B (tuổi từ 41 – 74 tuổi) được đưa vào nghiên cứu từ tháng 6 năm 2016 đến tháng 8 năm 2019 (trong đó 29 bệnh nhân điều trị ghép tế bào gốc tủy xương- nhóm ABMi, cả 2 nhóm được điều trị phác đồ chung cho bệnh nhân xơ gan). Tế bào gốc tủy xương (BM- HSCs) được thu thập từ 250ml dịch tủy xương, sau đó lọc khối tế bào gốc tủy xương, truyền vào qua qua động mạch gan. Các bệnh nhân được theo dõi 12 tháng sau ghép, đánh giá hiệu quả dựa trên xét nghiệm cận lâm sàng và thang điểm Child-Pugh, MELD tại thời điểm 3, 6 và 12 tháng. **Kết quả:** Sau điều trị, albumin máu cải thiện tốt hơn ở nhóm ABMi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ so với nhóm chứng ở tháng thứ 6 và 12, không có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về bilirubin toàn phần giữa 2 nhóm, $p > 0,05$. Điểm Child-Pugh ở nhóm ABMi ở 6 tháng giảm so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, điểm MELD giảm ở 6 tháng so với trước điều trị, $p > 0,05$. Các biến chứng như: Xuất huyết tiêu hóa do vỡ tĩnh mạch thực quản, bệnh não gan, cổ trướng, viêm phúc mạc vi khuẩn tự phát ở 2 nhóm là tương đương nhau, $p > 0,05$. **Kết luận:** Có sự cải thiện chức năng gan ở nhóm ABMi so với nhóm chứng sau khi điều trị.

Từ khóa: Xơ gan mất bù, viêm gan virus B.

Summary

Objective: To evaluate the effectiveness of autologous bone marrow stem cell transplantation to treat hepatitis B decompensated cirrhosis. **Subject and method:** 60 patients with decompensated cirrhosis due to hepatitis B virus (ages 41 - 74) were enrolled in the study from June 2016 to August 2019 (of which 29 were treated for bone marrow stem cell transplantation- ABMi group; both groups were treated by general regimen for patients with cirrhosis). 250ml aspirated bone marrow fluid was used to collect BM-HSC, then was injected into the liver through hepatic artery. Patients were followed for 12 months after transplantation and their efficacy was assessed based on subclinical tests and Child-Pugh, MELD scores at 3, 6 and 12 months. **Result:** After treatment, albumin level improved better in the ABMi group with statistical significance with $p < 0.05$ compared to the control group at 6 and 12 months; there was no statistically significant improvement in total bilirubin between the 2 groups, $p > 0.05$. Child-Pugh score in ABMi group at 6 months decreased compared with before treatment with statistical

Ngày nhận bài: 10/3/2020, ngày chấp nhận đăng: 16/3/2020

Người phản hồi: Nguyễn Tiến Thịnh, Email: nguyentienthinha3108@yahoo.com.vn - Bệnh viện TWQĐ 108

significance, $p < 0.05$, MELD score decreased at 6 months compared to before treatment, $p > 0.05$. Complications such as: Bleeding due to varices, hepatic encephalopathy, ascites, spontaneous bacterial infections in 2 groups were similar, $p > 0.05$. *Conclusion:* There was an improvement in liver function in ABMi group compared to the control group after treatment.

Keywords: Decompensated cirrhosis, hepatitis B virus.

1. Đặt vấn đề

Xơ gan là một trong những bệnh phổ biến nhất và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên toàn thế giới. Ở bệnh nhân (BN) xơ gan mất bù, chức năng gan bị suy yếu và tăng áp cửa là nguyên nhân của các biến chứng thường gặp như cổ trướng, chảy máu đường tiêu hóa, viêm phúc mạc vi khuẩn tự phát. Ở giai đoạn mất bù việc điều trị hiện nay vẫn gặp phải nhiều thách thức trong thực hành lâm sàng, trong đó việc dự phòng và điều trị các biến chứng chiếm vai trò quan trọng. Phương pháp tối ưu nhất là ghép gan. Tuy nhiên, do sự thiếu hụt gan lành để ghép cùng sự gia tăng số lượng BN suy chức năng gan mạn tính và phụ thuộc nhiều vào trang thiết bị kỹ thuật của từng khu vực nên danh sách chờ đợi ghép gan ngày càng tăng. Điều đó đòi hỏi chúng ta phải có những chiến lược điều trị mới song với ghép gan.

Tế bào gốc tủy xương là những tế bào đầu dòng của các tế bào trong tủy xương như tế bào xương, tế bào sụn, tế bào máu, tế bào mỡ. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy tế bào gốc tủy xương có khả năng biệt hoá thành các mô khác nhau, như mô tim, gan, não, tế bào nội mô. Tại Việt Nam, hiện nay chưa có công trình nghiên cứu nào về vai trò của tế bào gốc tủy xương tự thân trong điều trị xơ gan.

Xuất phát từ thực tiễn trên chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu: *Đánh giá kết quả ghép tế bào gốc tủy xương tự thân điều trị xơ gan mất bù do viêm gan virus B.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 60 BN xơ gan giai đoạn mất bù được chọn vào nghiên cứu, trong đó 29 BN điều trị ghép tế bào gốc tủy xương, 31 BN ở nhóm chứng, cả 2 nhóm

được điều trị phác đồ chung cho bệnh nhân xơ gan, nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 6 năm 2016 đến tháng 6 năm 2019.

BN được chọn vào nghiên cứu khi thoả mãn tất cả các tiêu chí sau:

Xơ gan do virus viêm gan B, có điểm Child Pugh ≤ 10 có tuổi từ 35 - 75 tuổi.

BN đồng thuận tham gia nghiên cứu, có khả năng tự đọc hiểu đồng thuận khi tham gia nghiên cứu, được hội đồng y đức thông qua.

Bilirubin toàn phần $< 85 \mu\text{mol/l}$.

Dự kiến thời gian sống thêm trên 24 tuần.

BN bị loại ra khỏi nghiên cứu khi có một trong các tiêu chí sau đây:

Nồng độ creatinin huyết thanh $> 150 \mu\text{mol/l}$; INR $> 2,5$.

Có ung thư gan hoặc ung thư cơ quan khác.

Xuất huyết tiêu, hoặc viêm phúc mạc vi khuẩn tự phát trong 1 tháng gần đây.

Có một trong các bệnh sau: Hội chứng gan thận, hội chứng não gan, hội chứng gan phổi, rối loạn chuyển hóa nặng, rối loạn chức năng thận nghiêm trọng, các bệnh đường hô hấp, bệnh tim mạch và/hoặc các bệnh tâm thần, các bệnh nhiễm trùng hệ thống (bao gồm lao).

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng không ngẫu nhiên, có đối chứng, có so sánh trước và sau điều trị.

Các bước tiến hành: BN được thăm khám lâm sàng, làm xét nghiệm (công thức máu, nhóm máu, đông máu toàn bộ, sinh hoá máu: Chức năng gan, thận, enzym gan, nồng độ marker ung thư, siêu âm

ổ bụng, nội soi dạ dày tá tràng, điện tim, X-quang tim phổi, chụp cắt lớp vi tính gan mật 3 thì.

BN được điều trị thuốc kháng virus đạt được mục tiêu ức chế sự nhân lên của virus, ổn định tình trạng xơ gan. Được điều trị thông thường phù hợp với giai đoạn xơ gan (thuốc kháng virus, bảo vệ tế bào gan) trong suốt quá trình theo dõi.

BN được chọc hút tuỷ xương khối lượng lớn từ 250ml, sau đó lọc lấy tế bào gốc đơn nhân tuỷ xương, truyền chậm vào động mạch gan.

Chỉ tiêu nghiên cứu: Đánh giá chức năng gan tại các thời điểm trước điều trị (T_0) và sau điều trị: 03 tháng (T_3), 06 tháng (T_6) và 12 tháng (T_{12}); các thang điểm Child-Pugh, MELD.

Các biểu hiện lâm sàng liên quan đến gan sẽ được ghi nhận trong 12 tháng theo các tiêu chí sau: Cổ trướng mới xuất hiện biểu hiện lâm sàng rõ hoặc tăng nặng lên, bệnh não gan, chảy máu do tăng áp lực TMC, viêm phúc mạc vi khuẩn tự phát, hội chứng gan thận, ung thư gan mới phát hiện và tử vong.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm chứng (n = 31)		Nhóm ABMi (n = 29)		p
Tuổi trung bình	58,16 ± 13,45		57,97 ± 8,18		0,946
Tiền sử					
Xuất huyết tiêu hóa do vỡ tĩnh mạch thực quản (TMTQ)	12	38,7	7	24,1	0,225
Bệnh não gan	5	16,1	1	3,4	0,196
Cổ trướng	14	45,2	6	20,7	0,044
Vàng da	10	32,3	4	13,8	0,129
Lâm sàng & cận lâm sàng					
Cổ trướng	14	45,2	12	41,4	0,768
Lách to	13	41,9	3	10,3	0,008
Tuần hoàn bàng hệ	9	29,0	16	55,2	0,04
Giãn TMTQ	26	83,9	22	75,9	0,251
Giãn tĩnh mạch phình vị	4	12,9	1	3,4	0,352

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đối tượng nghiên cứu tuổi trung bình 58,07 ± 11,13 tuổi. Tuổi trung bình của nhóm chứng (58,16 ± 13,45 tuổi) và nhóm ABMi tương đồng nhau (57,97 ± 8,18). Không có sự khác biệt về tỷ lệ cổ trướng, giãn tĩnh mạch phình vị gặp ở nhóm chứng và nhóm ABMi, $p > 0,05$. Tiền sử xuất huyết tiêu hóa (XHTH) do vỡ TMTQ, bệnh não gan, vàng da tương đương giữa 2 nhóm. Tiền sử cổ trướng gặp nhiều hơn ở nhóm chứng.

Bảng 2. Sự thay đổi xét nghiệm sinh hoá máu ở 2 nhóm

Chỉ tiêu	Thời điểm	Nhóm chứng (n = 31)	Nhóm ABMi (n = 29)	p
Protein (g/L)	Ban đầu	65,57 ± 11,39	71,25 ± 10,65	0,209
	6 tháng	69,19 ± 9,95	71,31 ± 8,07	0,385
	12 tháng	69,18 ± 7,12	72,42 ± 7,11	0,111
Albumin (g/L)	Ban đầu	29,20 ± 6,54	30,98 ± 4,10	0,215
	6 tháng	28,98 ± 8,62	32,94 ± 4,57	0,036
	12 tháng	27,98 ± 9,14	34,97 ± 5,35	0,001

Bảng 2. Sự thay đổi xét nghiệm sinh hoá máu ở 2 nhóm (*Tiếp theo*)

Xét nghiệm trước điều trị: Nồng độ albumin, bilirubin toàn phần, GOT, GPT nhóm chứng và nhóm ABMi là tương đương nhau, $p > 0,05$. Tại thời điểm T_6 , T_{12} , albumin máu nhóm ABMi cao hơn nhóm chứng, $p < 0,05$. Tuy nhiên không có sự cải thiện bilirubin toàn phần theo thời gian. Ở thời điểm 6 tháng xét nghiệm GOT nhóm chứng cao hơn nhóm ABMi, tuy nhiên $p > 0,05$, tuy nhiên ở thời điểm 12 tháng xét nghiệm GOT nhóm chứng là $122,20 \pm 100,87$, cao hơn nhóm ABMi là $55,04 \pm 15,04$, $p < 0,05$. Tương tự

xét nghiệm GPT ở thời điểm 6 tháng nhóm chứng và nhóm ABMi tương đương, $p > 0,05$, ở thời điểm 12 tháng GPT nhóm chứng là $65,86 \pm 57,12$, cao hơn nhóm ABMi là $36,38 \pm 10,18$, $p < 0,05$. PT%, tăng INR gặp ở cả 2 nhóm: PT%, INR ở nhóm chứng là $55,76 \pm 14,28$ và $1,59 \pm 0,32$, ở nhóm ABMi lần lượt là $65,52 \pm 10,95$ và $1,33 \pm 0,18$. Xét nghiệm prothrombin, INR ở nhóm chứng thời điểm ban đầu T_0 , T_6 và T_{12} đều thấp hơn nhóm ABMi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3. Sự thay đổi điểm Child-Pugh, MELD theo thời gian ở 2 nhóm

Chỉ số		Nhóm chứng (n = 31)	Nhóm ABMi (n = 29)	p
Điểm Child-Pugh ($\bar{X} \pm SD$)	Ban đầu	$7,81 \pm 2,06$	$7,44 \pm 1,35$	0,605
	6 tháng	$7,65 \pm 2,27$	$6,38 \pm 1,21$	0,033
Điểm MELD ($\bar{X} \pm SD$)	Ban đầu	$15,14 \pm 3,87$	$13,94 \pm 2,93$	0,198
	6 tháng	$9,68 \pm 8,93$	$11,95 \pm 3,91$	0,721
Baveno IV sau điều trị 6 tháng Số lượng (%)	Giai đoạn I	0 (0)	5 (17,2)	0,04
	Giai đoạn II	1 (3,2)	1 (3,4)	
	Giai đoạn III	13 (41,9)	15 (51,8)	
	Giai đoạn IV	17 (54,9)	8 (27,6)	

Trong nghiên cứu này nhóm chứng có điểm xếp hạng Child (Child A: 10, Child B: 14, Child C: 7), nhóm ABMi có điểm xếp hạng Child (Child A: 8, Child B: 20, Child C: 1), với $p > 0,05$. Xét ở thời điểm 6 tháng có sự cải thiện điểm xếp hạng nhóm ABMi khác biệt so với nhóm chứng: Nhóm chứng (Child A: 11, Child B: 13, Child C: 7) gần như không đổi so với thời điểm ban đầu; nhóm ABMi 17 ca Child A, Child B giảm còn 12 ca, và không có ca nào Child C, $p < 0,05$. Ở thời điểm 6 tháng điểm Child-Pugh giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ở nhóm ABMi, điểm MELD giảm, tuy nhiên sự khác biệt giữa MELD tháng thứ 6 so với trước điều trị không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

Bảng 4. Tỷ lệ xuất hiện các biến chứng ở 2 nhóm trong thời gian theo dõi

Biến chứng	Nhóm chứng (n = 31)		Nhóm ABMi (n = 29)		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
XHTH do vỡ TMTQ	7	22,6	3	10,3	0,302
Bệnh não gan	6	19,4	1	3,4	0,104
Viêm phúc mạc vi khuẩn tự phát	2	6,5	0	0	
Cổ trướng	19	61,3	18	62,1	0,951

Các biến chứng của xơ gan: XHTH do vỡ TMTQ gặp ở 10/60 bệnh nhân, nhóm chứng có 7/31, chiếm 22,6%, nhóm điều trị gặp 3/29, chiếm 10,3%, sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$, biến chứng não gan gặp ở nhóm chứng

6/31 ca (19,4%) cao hơn so với điều trị 1/29 ca (3,4%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,104$, viêm phúc mạc vi khuẩn tự phát (VPMVKTP) gặp ở nhóm chứng 2/31 ca (6,5%) cao hơn so với điều trị 0/29 ca (0%), cổ trướng gặp ở

nhóm chứng 19/31 ca (61,3%), nhóm điều trị gấp 18/29 ca (62,1%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,951$. Sự khác biệt về biến chứng não gan, XHTH do vỡ TMTQ, VPMVKTP nhóm chứng cao hơn nhóm ABMi, tuy nhiên giữa 2 nhóm chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

4. Bàn luận

Xơ gan là một trong tiến triển của viêm gan B mạn tính, độ tuổi xơ gan liên quan đến nhiễm virus viêm gan B thường là độ tuổi trung niên. Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $58,07 \pm 11,13$ tuổi. Nguyễn Thị Mai Hương [2] và một số nghiên cứu trên thế giới về xơ gan cũng cho thấy tuổi trung bình của bệnh nhân xơ gan thường ở tuổi trung niên, trong đó độ tuổi 40 - 60 tuổi là chủ yếu. Điều này có thể lý giải do xơ gan tiến triển mạn tính qua thời gian dài, đến khi có triệu chứng bệnh nhân cảm nhận được và đi khám.

Trong nghiên cứu của chúng tôi: Cổ trướng gặp ở nhóm chứng 45,2%, nhóm ABMi 41,4%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$; tuy nhiên khi phân tích sâu hơn đến mức độ cổ trướng chúng tôi thấy nhóm chứng có tỷ lệ cổ trướng mức độ nhiều cao hơn nhóm ABMi, với $p<0,05$; tuần hoàn bàng hệ ở nhóm chứng 29,0%, nhóm ABMi 55,2%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Lại Thanh Thuỳ (2016) [1]: Các triệu chứng của hội chứng tăng áp tĩnh mạch cửa gặp với tần suất cao: Giãn TMTQ (85,7%), cổ trướng (80,0%), tuần hoàn bàng hệ (75,7%), lách to (74,3%), giãn tĩnh mạch chủ (67,5%), giảm tiểu cầu (62,9%), do tiêu chuẩn đầu vào của tác giả là bệnh nhân xơ gan Child-Pugh B và C nên khi đó biểu hiện hai hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa và hội chứng suy chức năng gan tương đối rõ ràng.

Nghiên cứu chúng tôi cho thấy việc điều trị tế bào gốc tủy xương có sự cải thiện albumin máu ở thời điểm T_6 và T_{12} so với nhóm chứng. Tuy không có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê nồng độ bilirubin toàn phần theo thời gian giữa 2 nhóm nhưng ở nhóm ABMi tại thời điểm T_0 nồng độ bilirubin nhóm ABMi cao hơn nhóm chứng, tại thời điểm T_6 , T_{12} thì nồng độ bilirubin nhóm ABMi giảm dần, thấp hơn so với nhóm chứng. So với nhóm ABMi thì nhóm chứng có sự tăng rõ rệt nồng độ bilirubin theo thời gian, trong đó có sự tăng đột biến ở thời điểm 12 tháng

do xuất hiện một số bệnh nhân suy gan nặng. Tương tự enzym GOT, GPT của nhóm ABMi cũng có sự cải thiện rõ rệt so với nhóm chứng tại các thời điểm theo dõi.

Nghiên cứu Teraï và cộng sự sử dụng ghép tế bào gốc tự thân từ tủy xương (autologous bone marrow cell infusion- ABMi) được ứng dụng từ năm 2003 [3]. Kết quả cho thấy có sự cải thiện đáng kể albumin, protein, điểm Child-Pugh sau 6 tháng. Kim và cộng sự năm 2011 [4] cũng cho thấy ABMi cũng làm tăng nồng độ albumin huyết thanh, điểm Child-Pugh.

Mặc dù đã có nhiều mô hình tiên lượng đã được đề xuất trong hai thập kỷ qua để dự đoán tỷ lệ tử vong trong bệnh xơ gan, nhưng điểm Child-Pugh [5] được sử dụng nhiều nhất cả trong thực hành và nghiên cứu lâm sàng.

Xét ở thời điểm 6 tháng phân bố điểm xếp hạng Child Pugh nhóm chứng gần như không đổi nhưng nhóm ABMi lại sự cải thiện đáng kể so với ban đầu, với $p<0,05$. Tại thời điểm 6 tháng, điểm Child nhóm ABMi giảm, $p<0,05$ và điểm MELD giảm với $p>0,05$ so với nhóm chứng.

D'Amico và cộng sự [6] trong phân tích gộp đánh giá theo vai trò lâm sàng và sinh lý bệnh học của 174 biến khác nhau trong xơ gan xác định Child là yếu tố dự đoán độc lập phổ biến nhất về tử vong, cùng thành phần của thang điểm Child-Pugh (albumin, bilirubin, cổ trướng, bệnh não gan, thời gian prothrombin). Các nghiên cứu đánh giá HVPG, MELD và sự xuất hiện của HCC là đáng chú ý vì chúng dự đoán là tử vong tốt.

Nghiên cứu gần đây cũng cho thấy sự thay đổi MELD qua thời gian sẽ là yếu tố dự báo tốt về kết quả điều trị hơn là giá trị tuyệt đối hoặc giá trị ban đầu của MELD [7], [10]. Đặc biệt giá trị của MELD và hướng thay đổi thang điểm MELD trong vòng 30 ngày là yếu tố dự báo tỷ lệ tử vong độc lập [8].

Bên cạnh việc đánh giá hiệu quả điều trị tế bào gốc cho bệnh nhân xơ gan thông qua đánh giá chức năng gan tại các thời điểm trong thời gian 12 tháng theo dõi, nghiên cứu của chúng tôi còn đánh giá hiệu quả lâu dài của tế bào gốc thông qua việc theo dõi sự xuất hiện các biến chứng của xơ gan: Số lượng biến chứng ở nhóm chứng cao hơn nhóm

ABMi, với $p > 0,05$ có thể lý giải là do cỡ mẫu và tần suất xảy ra biến chứng còn thấp.

5. Kết luận

Nhóm tuổi chủ yếu 50 - 69 tuổi, tiền sử xơ gan mất bù 2 nhóm tương đương nhau.

Tỷ lệ có cổ trướng giữa 2 nhóm là tương đương ($p > 0,05$), tuy nhiên mức độ cổ trướng nặng hơn ở nhóm chứng, $p < 0,05$.

Tại thời điểm 6 tháng, 12 tháng sau điều trị, có cải thiện albumin ở nhóm ABMi, với $p < 0,05$ so với nhóm chứng và so với trước điều trị; không cải thiện bilirubin ở nhóm ABMi so với nhóm chứng, T_0 , T_6 , T_{12} , $p > 0,05$.

Phân loại và điểm Child-Pugh ở nhóm ABMi ở thời điểm 6 tháng giảm, với $p < 0,05$, điểm MELD giảm ở T_6 so với trước điều trị, $p > 0,05$.

Các biến chứng xơ gan 2 nhóm là tương đương nhau trong thời gian theo dõi, $p > 0,05$.

Tài liệu tham khảo

1. Lại Thanh Thùy (2016) *Nghiên cứu nồng độ B-type natriuretic peptide (BNP) huyết tương ở bệnh nhân xơ gan Child-Pugh B, C*. Luận văn Thạc sỹ y học, Học viện Quân y.
2. Nguyễn Thị Mai Hương (2011) *Nghiên cứu chỉ số MELD trong tiên lượng bệnh nhân xơ gan*. Trường Đại học Y Hà Nội.
3. Terai S et al (2006) *Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy*. Stem Cells 24(10): 2292-2298.
4. Kim JK et al (2010) *Autologous bone marrow infusion activates the progenitor cell compartment in patients with advanced liver cirrhosis*. Cell Transplant 19(10): 1237-1246.
5. Child CG and Turcotte JG (1964) *Surgery and portal hypertension*. Major Probl Clin Surg 1: 1-85.
6. D'Amico G, Garcia-Tsao G, and Pagliaro L (2006) *Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies*. J Hepatol 44(1): 217-231.
7. Huo TI et al (2005) *Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: Risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score*. J Hepatol 42(6): 826-832.
8. Merion RM et al (2005) *The survival benefit of liver transplantation*. Am J Transplant 5(2): 307-313.
9. Bambha K et al (2004) *Predicting survival among patients listed for liver transplantation: An assessment of serial MELD measurements*. Am J Transplant 4(11): 1798-1804.
10. Choi PC et al (2009) *Model for end-stage liver disease, model for end-stage liver disease-sodium and Child-Turcotte-Pugh scores over time for the prediction of complications of liver cirrhosis*. Liver Int 29(2): 221-226.