Đánh giá hiệu quả huy động tế bào gốc tạo máu ra máu ngoại vi ở bệnh nhân xơ gan mất bù do vi rút viêm gan B

Evaluation of mobilized peripheral blood bone marrow stem cells from patients with decompensated cirrhosis due to hepatitis B virus

Bùi Tiến Sỹ, Trần Thái Hà,
Phan Quốc Hoàn, Nguyễn Tiến Thịnh

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Thực hiện quy trình và đánh giá hiệu quả huy động tế bào gốc tạo máu ra máu ngoại vi sau huy động G-CSF. *Đối tượng và phương pháp*: 31 bệnh nhân xơ gan mất bù do virus viêm gan B (tuổi từ 35 - 78 tuổi) được đưa vào nghiên cứu từ tháng 6 năm 2016 đến tháng 8 năm 2019. Các bệnh nhân được huy động bằng neupogen liều 60MIU/ngày tiêm dưới da 2 mũi sáng chiều trong 3 - 5 ngày liên tục. Sau 3 ngày xét nghiệm đếm tế bào gốc CD34+ máu ngoại vi, tiến hành thu nhận tế bào CD34+ từ máu ngoại vi bằng hệ thống Optia Spectra khi số lượng tế bào CD34 đạt ít nhất 10 tế bào/µl. Đánh giá chất lượng khối tế bào gốc tạo ra thông qua số lượng, tỷ lệ sống chết của tế bào CD34+. *Kết quả:* Thời gian trung bình huy động CD34+ là 4,35 ngày, trong đó dài nhất là 6 ngày (2 bệnh nhân) và ngắn nhất là 3 ngày (5 bệnh nhân). Số lượng tế bào CD34+ máu ngoại vi sau huy động là 22,03 tế bào/µl, trong đó giá nhỏ nhất là 10,16 và lớn nhất là 76,5 tế bào/µl. Giá trị cutoff 15 tế bào/µl sau 4 ngày huy động được xem là giá trị dự báo thành công cho liều CD34+ thu thập được. Liều tế bào CD34+ trung bình truyền cho bệnh nhân qua đường can thiệp động mạch gan là 1,59x10^6 tế bào/kg. *Kết luận*: 4 ngày liên tục huy động bằng neupogen liều 60MIU/ngày tiêm dưới da sáng chiều đối với bệnh nhân xơ gan mất bù đủ điều kiện để thực hiện thu nhận tế bào gốc tạo máu từ máu ngoại vi và đạt liều tế bào gốc CD34+/kg để điều trị cho bệnh nhân.

Từ khóa: Xơ gan mất bù, viêm gan virus B, CD34+, Optia Spectra.

Summary

Objective: Collecting mononuclear cell (MNC) containing CD34+ cells in peripheral blood from patients with HBV-related compensation liver cirhosis after G-CSF imbomilization and evaluating the quality of bone marrow stem cells in MNC product. *Subject and method*: 31 patients with decompensated cirrhosis due to hepatitis B virus (ages 35 - 78) were enrolled in the study from June 2016 to August 2019. 60MIU neupogen was use twice daily subcutaneous injection in 3-5 days. CD34 plus cells were collected when peripheral CD34+ reaching at least 10 cells/µl. The quality of the product was determined via the number and viability of CD34+ cells. *Result*: The duration for mobilizaion was 4.35 (3 - 6 days). The number of peripheral CD34+ was 22.0 cells/µl (10.16 - 76.5). The cutoff value of peripheral blood CD34+ at 15 cells/µl possibly predicts to achieve expecting treatment dose as 10^6 cells/kg. The CD34+/kg dose was 1.59x10^6 cells/kg.

Ngày nhận bài: 5/8/2020, ngày chấp nhận đăng: 20/9/2020

Người phản hồi: Bùi Tiến Sỹ, Email: tiensi2015@yahoo.com - Bệnh viện TWQĐ 108

Conclusion: 4-day mobilization using subcutaneous 60MIU Neupogen was efficacy and safety for collecting CD34+ from peripheral blood.

Keywords: Decompensated cirrhosis, hepatitis B virus, CD34+, MNC, Optia Spectra.

1. Đặt vấn đề

Xơ gan là bệnh gan không thể hồi phục, nguyên nhân hàng đầu do vi rút viêm gan B (HBV) và phương pháp điều trị tối ưu nhất là ghép gan nguyên vị trí. Tuy nhiên sự thiếu hụt ngày càng tăng gan lành để ghép là một trong những nguyên nhân chính làm giới hạn ưu thế của ghép gan. Sự thiếu hụt này cùng với chi phí cao, điều trị chống thải ghép và đặc biệt là tỷ lệ bệnh nhân bệnh gan giai đoạn cuối ngày càng tăng đòi hỏi những chiến lược điều trị mới song song với ghép gan. Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân là một trong những liệu pháp được nhiều nhóm nghiên cứu trên thế giới tiến hành trong nhiều năm qua. Gordon và cộng sự sử dụng yếu tố kích thích tạo dòng bạch cầu hạt (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) huy động tế bào gốc tạo máu từ tủy xương ra máu ngoại vi, xử lý và thu giữ khối tế bào MNC giàu tế bào gốc tạo máu CD34+ và sau đó được tiêm vào tĩnh mạch cửa hoặc động mạch gan. Kết quả nghiên cứu cho thấy 3 trong số 5 bệnh nhân cải thiện bilirubin huyết thanh trong khi đó 4 bệnh nhân biểu hiện tăng có ý nghĩa albumin huyết thanh. Về mặt lâm sàng, không quan sát thấy các biến chứng [1]. Nhóm nghiên cứu tại Nhật Bản báo cáo kết quả điều trị 10 bệnh nhân xơ gan mất bù bằng tế bào gốc CD34+ được kích thích và tập trung bởi 10μ/kg/day G-CSF liều dùng 5 ngày. Kết quả nghiên cứu cho thấy G-CSF dung nạp tốt ở tất cả các bệnh nhân, không phát hiện các biến chứng hoặc tác dụng phụ. Sau 24 tuần điều trị, nồng độ albumin huyết thanh tăng lên có ý nghĩa ở nhóm được điều trị bằng tế bào gốc CD34+ với liều trung bình và liều cao [2].

Từ những nghiên cứu trên mô hình động vật và các thử nghiệm lâm sàng cho thấy liệu pháp tế bào gốc tạo máu tự thận thu thập từ máu ngoại vi sau huy động bằng G-CSF có khả năng là làm chậm tiến triển xơ gan, cải thiện chức năng gan và kéo dài thời gian chờ đợi ghép gan trên bệnh nhân xơ gan mất bù. Tại Việt Nam, một số nghiên cứu ghép tế bào gốc tạo máu tự thân trong hỗ trợ điều trị một số ác tính của cơ quan tạo máu, sử dụng tế bào gốc tạo máu trung mô, tế bào gốc tủy xương hàn gắn tổ chức bị tổn thương: Thoái hoá khớp gối, suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp, đột quị…

Chúng tôi đề tài này nhằm mục tiêu: *Thực hiện quy trình và đánh giá hiệu quả huy động tế bào gốc tạo máu tự thân từ tủy xương ra máu ngoại vi sử dụng G-CSF.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 31 bệnh nhân (BN) xơ gan giai đoạn mất bù do HBV điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 6 năm 2016 đến tháng 6 năm 2019 được chọn vào nghiên cứu.

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 - 80 tuổi.

Bilirubin toàn phần < 85μmol/l.

Dự kiến thời gian sống thêm trên 24 tuần.

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.

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

Nồng độ creatinin huyết thanh > 150μmol/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: Tiến cứu, mô tả cắt ngang.

Huy động tế bào gốc ra máu ngoại vi: Bằng neupogen (Filgrastim 30MIU) x 2 lọ ngày tiêm dưới da cách 12 giờ.

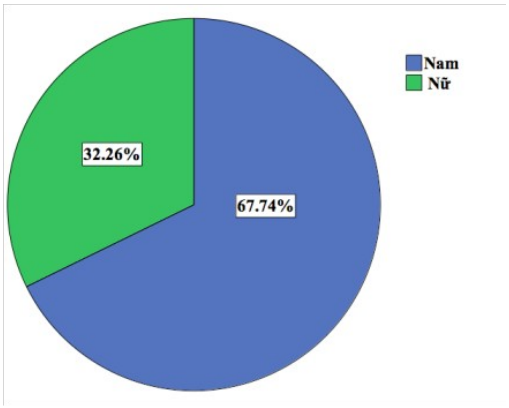
Đếm tế bào CD34+ máu ngoại vi: Sử dụng hệ thống đếm dòng chảy tế bào FACS Canto II và bộ kít BD Stem Cell Enumeration sau mũi tiêm thứ 7, 9 và 11 ít nhất 1 giờ. Số lượng tế bào CD34 máu ngoại vi lớn 10 tế bào/µl thì tiến hành gạn tách tế bào đơn nhân MNC chứa CD34.

Gạn tách khối tế bào MNC: Sử dụng hệ thống Optia Spectra và bộ kít MNC collection-10110. Xét nghiệm thành phần, số lượng và đếm tế bào CD34+ túi sản phẩm thu được.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm về tuổi, giới, chiều cao, cân nặng

31 bệnh nhân được lựa chọn vào nhóm nghiên cứu trong đó trong đó 21 bệnh nhân nam (67,74%) và 10 bệnh nhân nữ (32,26%)



Biểu đồ 1. Phân bố giới tính

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 56,9 tuổi, trong đó bệnh nhân có tuổi lớn nhất được ghép tế bào gốc tự thân là 78 tuổi và bé nhất là 35 tuổi. Trên nhóm bệnh nhân của chúng tôi chiều cao trung bình là 162,68 cm và cân nặng trung bình là 58,35 kg.

Bảng 1. Một số chỉ số tế bào máu trước và sau huy động ở bệnh nhân nghiên cứu (n = 31)

		Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình	SD	p
Số lượng bạch cầu (G/L)	Trước	1,94	10,04	5,10	2,3	0,000
	Sau	14,48	61,72	29,68	12,47	
Số lượng hồng cầu (T/L)	Trước	3,29	5,6	4,32	0,70	0,3
	Sau	3,18	5,60	4,26	0,67	
Số lượng tiểu cầu (G/L)	Trước	28,00	299,00	91,55	59,67	0,013
	Sau	25,00	212,00	80,52	40,95	
Huyết sắc tố (G/L)	Trước	25,90	48,90	38,57	5,62	0,6
	Sau	28,70	47,60	38,56	5,44	
% MNC	Trước	13,20	71,00	31,32	10,72	NA
	Sau	7,00	20,50	13,60	3,55	

Nhận xét: Số lượng bạch cầu ban đầu là 5,10 (G/L) tăng lên khoảng 5,82 lần đạt 29,68 (G/L) sau khi huy động bằng G-CSF (p<0,0001), trong đó số lượng bạch cầu thấp nhất là 1,94 (G/L) và cao nhất là 10,04 (G/L). Ngoài ra sự thay đổi số lượng tiểu cầu sau huy động thấp hơn có ý nghĩa thống

kê so với trước huy động (p=0,013). Bệnh nhân có số lượng tiểu cầu thấp nhất được huy động là 28 (G/L). Các thông số khác sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê.

Để xác định mối liên quan giữa các chỉ số tế bào máu trước và sau huy động với số lượng tế bào CD34+ máu ngoại vi sau huy động, chúng tôi sử dụng phân tích hồi quy tuyến tính kết quả thể hiện ở Bảng 2, Bảng 3.

Bảng 2. Phân tích hồi quy tuyến tính các chỉ tiêu huyết học trước huy động với số lượng CD34+ sau huy động

Chỉ số		Hệ số chuẩn hoá Beta	t	p
Số lượng bạch cầu	Trước	0,272	1,479	0,147
	Sau	-0,011	-0,047	0,963
% MNC	Trước	-0,211	-1,306	0,203
	Sau	0,015	0,081	0,936
Số lượng tiểu cầu	Trước	0,367	2,041	0,052
	Sau	0,586	2,821	0,009
Biến phụ thuộc: Số lượng CD34+ sau huy động				

Nhận xét: Chỉ có chỉ số số lượng tiểu cầu sau huy động có mối tương quan hồi qui tuyến tính với số lượng CD34+ sau huy động với 1G/L tiểu cầu tăng thêm tương đương với tăng thêm 0,6 tế bào CD34+/μl (p=0,009). Trong khi đó, bạch cầu và tế bào đơn nhân MNC sau huy động không có mối tương quan với số lượng tế bào CD34+ sau huy động.

3.3. Kết quả huy động và tách lọc tế bào gốc CD34+

Số lượng tế bào CD34+ và tỷ lệ tế bào sống

Bảng 3. Số lượng tế bào CD34+ và tỷ lệ tế bào sống

STT	Mã số Bệnh nhân	Số lượng TB CD34+	Tỉ lệ TB sống	STT	Mã số Bệnh nhân	Số lượng TB CD34+	Tỉ lệ TB sống
1	16-NV01	33,85	98,45	17	18-NV17	10,16	92,25
2	16-NV02	34,01	100,00	18	18-NV18	15,96	94,29
3	17-NV03	13,08	96,00	19	18-NV19	16,62	94,93
4	17-NV04	23,77	97,01	20	18-NV20	21,68	95,81
5	18-NV05	20,12	98,15	21	18-NV21	11,41	91,60
6	18-NV06	56,31	97,67	22	18-NV22	11,97	96,15
7	18-NV07	15,77	93,39	23	18-NV23	11,03	96,81
8	18-NV08	20,42	96,18	24	18-NV24	12,02	94,94
9	18-NV09	36,82	98,14	25	18-NV25	13,25	93,48
10	18-NV10	35,6	97,62	26	18-NV26	13,78	96,80
11	18-NV11	18,94	96,62	27	18-NV27	15,23	98,03
12	18-NV12	76,5	97,05	28	18-NV28	21,51	96,50
13	18-NV13	13,93	95,49	29	18-NV29	19,14	97,56

14	18-NV14	25,56	94,93	30	18-NV30	17,56	96,91
15	18-NV15	14,15	97,79	31	18-NV31	16,33	97,28
16	18-NV16	20,67	97,50				

Nhận xét: Số lượng tế bào CD34+ sau huy động trung bình là 21,67 tế bào/µl, giá trị nhỏ nhất là 10,16 và lớn nhất là 76,5 tế bào/µl. Tại thời điểm tiến hành gạn tách tế bào MNC có 18 bệnh nhân có số lượng tế bào CD34+ từ 10 đến 20 tế bào/µl và 13 bệnh nhân có số lượng tế bào CD34+ lớn hơn 20 tế bào/µl với giá trị trung bình là 14,24 và 32,83 tế bào/µl. Tỷ lệ sống của tế bào trong khối MNC giao động từ 91 đến 100%, trong đó đại đa số là trên 95%.

Thời gian huy động tế bào CD34+

Bảng 4. Thời gian tiến hành huy động G-CSF

	Thời gian huy động (ngày)							
	Trung bình	3 ngày		4 ngày		5 ngày		6 ngày	
		Trung bình	Số lượng	Trung bình	Số lượng	Trung bình	Số lượng	Trung bình	Số lượng
Số lượng CD34+ máu ngoại vi (tế bào/µl)	4,53	37,63	5	20,87	13	18,10	11	12,25	2

Nhận xét: Thời gian huy động trung bình là 4,35 ngày trong đó ngắn ngắn nhất là 3 ngày và dài nhất là 6 ngày, cụ thể có 5 bệnh nhân huy động trong 3 ngày, 13 bệnh nhân 4 ngày, 11 bệnh nhân 5 ngày và 2 bệnh nhân 6 ngày.

Liều tế bào CD34+/kg được truyền cho bệnh nhân

Bảng 5. Liều tế bào CD34+/kg được chuyền cho bệnh nhân

STT	Mã số bệnh nhân	CD34+/kg	STT	Mã số bệnh nhân	CD34+/kg
1	16-NV01	1,30E+06	17	18-NV17	8,57E+05
2	16-NV02	1,29E+06	18	18-NV18	2,03E+06
3	17-NV03	1,40E+06	19	18-NV19	1,28E+06
4	17-NV04	2,34E+06	20	18-NV20	1,06E+06
5	18-NV05	1,27E+06	21	18-NV21	7,20E+05
6	18-NV06	1,04E+06	22	18-NV22	1,07E+06
7	18-NV07	1,59E+06	23	18-NV23	1,04E+06
8	18-NV08	1,66E+06	24	18-NV24	1,02E+06
9	18-NV09	6,74E+06	25	18-NV25	1,13E+06
10	18-NV10	2,31E+06	26	18-NV26	1,92E+06
11	18-NV11	1,01E+06	27	18-NV27	9,33E+05
12	18-NV12	2,67E+06	28	18-NV28	1,44E+06
13	18-NV13	1,03E+06	29	18-NV29	1,04E+06

14	18-NV14	3,40E+06		30	18-NV30	1,05E+06
15	18-NV15	1,55E+06		31	18-NV31	1,00E+06
16	18-NV16	1,17E+06				

Nhận xét: 31 bệnh nhân được tiến hành huy động bằng G-CSF từ 3 đến 6 ngày, kết quả cho thấy liều tế bào CD34+ trung bình đạt 1,59 x 10^6 tế bào/kg, trong đó có 9 bệnh nhân có liều trên mức liều trung bình và có 3 bệnh nhân có liều dưới 10^6 tế bào/kg.

Mối quan hệ một số chỉ tiêu sau huy động và liều CD34+/kg ở khối tế bào gốc sản phẩm

Để xem xét mối quan hệ các chỉ tiêu huyết học sau huy động với liều CD34+ truyền cho bệnh nhân khi can thiệp theo đường động mạch gan chúng tôi sử dụng thuật toán hồi qui tuyến tính, kết quả phân tích thể hiện ở Bảng 6.

Bảng 6. Phân tích hồi qui tuyến tính các chỉ tiêu huyết học sau huy động và liều tế bào CD34+/kg thu nhận được

	Hệ số chuẩn hoá Beta	t	p
Bạch cầu	-0,16	-0,77	0,45
% MNC	0,47	2,83	0,01
CD34+ sau huy động	0,59	3,43	0,00

Nhận xét: Bảng 6 cho thấy số lượng CD34+ và % MNC sau huy động có mối liên quan với liều tế bào CD34+/kg ở khối tế bào gốc sản phẩm với p lần lượt là <0,001 và =0,01.

4. Bàn luận

Trong nghiên cứu của chúng tôi 31 bệnh nhân được thu thập được vào nhóm nghiên cứu, tỷ lệ nam nữ là 21 nam/10 nữ, tỷ lệ này cũng tương tự như trong nghiên cứu của Deng Q và cộng sự là 20/13 [3]. Nghiên cứu của Nakamura và cộng sự báo cáo số lượng bạch cầu máu ngoại vi ban đầu là 3,45 (G/L) sau 4 ngày đạt giá trị cao nhất trung bình là 31,52 (G/L) [2]. Trong nghiên cứu này, số lượng bạch cầu trước và sau huy động lần lượt là 5,1 và 29,68 (G/L). Chỉ số bạch cầu máu ngoại vi được nhiều tác giả nghiên cứu để đưa ra giá trị cut-off cho kết thúc quá trình huy động bằng G-CSF, tuy nhiên kết quả cho thấy nó không có giá trị tiên lượng cho thực hiện gạn tách tế bào gốc CD34+. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy chỉ số bạch cầu không có mối liên quan với số lượng CD34+ sau huy động với p>0,05. Để huy động tế bào gốc CD34+ từ tủy xương ra máu ngoại vi, hầu hết các trung tâm gạn tách và thu thập CD34+ sử dụng G-CSF trong 5 ngày liên tục và sau đó tiến hành gạn tách do hiệu quả huy động đạt đỉnh của G-CSF đơn trị liệu là ở ngày thứ 5 [4], [5]. Số lượng tế bào CD34+ sau huy động được nhiều tác giả xem là một chỉ tiêu để dự báo quá trình huy động thành công tức đạt liều mục tiêu đối với từng liệu pháp điều trị. Newell và cộng sự trong nghiên cứu của mình trên người hiến tế bào gốc khẳng định sau 4 ngày huy động là thời gian tối ưu cho gạn tách tế bào gốc CD 34+ và ngưỡng CD34 cut off đạt 15 tế bào là tối ưu cho phác đồ huy động [6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 bệnh nhân (bệnh nhân số 2 và số 4) số lượng tế bào CD34+ sau khi huy động ngày 4 và ngày 5 lần lượt là 39,07; 26,18 và 34,01 và 23,77. Như vậy, sau khi đạt đỉnh số lượng tế bào CD34+ máu ngoại vi sẽ giảm xuống mặc dù vẫn đang trong phác đồ huy động bằng G-CSF. Do đó, đối với các bệnh nhân về sau khi số lượng tế bào

CD34+ sau huy động ngày 4 đạt trên 15 tế bào/µl, thì chúng tôi tiến hành gạn tách ngay sau khi tiêm thêm 1 mũi G-CSF vào sáng ngày thứ 5 của quá trình huy động.

Thu thập tế bào CD34+ trên 31 bệnh nhân xơ gan mất bù, kết quả số lượng tế bào CD34+ thu nhận được ở khối tế bào gốc sản phẩm so với kg cân nặng của bệnh nhân là 1,59 x 10^6 tế bào/kg với tỷ lệ tế bào sống là 96,3%. Lemos và cộng sự thực hiện gạn tách và thu thập tế bào gốc CD34+ trên 34 bệnh nhân cho kết quả tương tự với liều trung bình đạt 1,4 x 10^6 tế bào/kg [6]. Phân tích mối quan hệ các chỉ số tế bào máu sau huy động với liều CD34+/kg ở khối tế bào gốc sản phẩm cho thấy số lượng CD34+ sau huy động có mối quan hệ chặt chẽ với liều CD34+/kg. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với báo cáo của nhiều tác giả như Gambell và cộng sự khẳng định số lượng CD34+ máu ngoại vi là yếu tố dự báo có ý nghĩa cho sản phẩm CD34+ thu nhận được hay chính là liều CD34+/kg và cũng là yếu tố quyết định cho phác đồ huy động CD34+ từ tủy xương ra máu ngoại vi [7].

5. Kết luận

Từ các kết quả trên chúng tôi đưa ra qui trình tối ưu cho huy động G-CSF như sau: Sử dụng G-CSF ngày 2 lần sáng chiều sau ăn, đếm số lượng CD34+ sau khi tiêm lần thứ 9 ít nhất là 1 giờ nếu số lượng lớn hơn 15 tế bào/µl thì tiến hành gạn tách tế bào CD34+ bằng hệ thống Optia Spectra. Nếu số lượng ít hơn 15 tế bào/µl, thì tiếp tục tiêm neupogen lần thứ 10 và 11 và tiến hành đếm số lượng tế CD34+ sau ít nhất 1 giờ, đếm số lượng tế bào CD34+ nếu lớn hơn 10 tế bào/µl thì tiến hành gạn lọc tế bào CD34+, nếu không đạt 10 tế bào/µl thì không tiến hành gạn tách CD34+ từ máu ngoại vi.

Tài liệu tham khảo

1. Gordon MY, Levicar N, Pai M, Bachellier P, Dimarakis I, Al-Allaf F et al (2006) *Characterization and clinical application of human CD34+ stem/progenitor cell populations mobilized into the blood by granulocyte colony-stimulating factor.* Stem Cells 24(7): 1822-1830.
2. Nakamura T, Torimura T, Iwamoto H, Kurogi J, Inoue H, Hori Y et al (2014) *CD34(+) cell therapy is safe and effective in slowing the decline of hepatic reserve function in patients with decompensated liver cirrhosis.* Journal of gastroenterology and hepatology 29(10): 1830-1838.
3. Deng Q, Cai T, Zhang S, Hu A, Zhang X, Wang Y et al (2015) *Autologous peripheral blood stem cell transplantation Improves portal hemodynamics in patients with hepatitis B Virus-related decompensated cirrhosis*. Hepatitis monthly 15(12): 32498.
4. Korbling M, Anderlini P (2001) *Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: Does the source of hematopoietic stem cells matter?* Blood 98(10): 2900-2908.
5. Stroncek DF, Matthews CL, Follmann D, Leitman SF (2002) *Kinetics of G-CSF-induced granulocyte mobilization in healthy subjects: Effects of route of administration and addition of dexamethasone.* Transfusion 42(5): 597-602.
6. Newell LF, Shoop KM, Knight RJ, Murray SN, Kwock RP, Jacoby CE et al (2019) *Feasibility and cost analysis of day 4 granulocyte colony-stimulating factor mobilized peripheral blood progenitor cell collection from HLA-matched sibling donors.* Cytotherapy 21(7): 725-737.
7. Gambell P, Herbert K, Dickinson M, Stokes K, Bressel M, Wall D et al (2012) *Peripheral blood CD34+ cell enumeration as a predictor of apheresis yield: An analysis of more than 1,000 collections.* Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 18(5): 763-772.