

NGHIÊN CỨU HBV-DNA ĐỊNH LƯỢNG VÀ HBeAg Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN DO VIRUS VIÊM GAN B

Trần Văn Huy, Nguyễn Thị Thuận, Ngô Việt Quỳnh Trâm
Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt:

Đặt vấn đề: Trái với quan niệm cũ, các nghiên cứu gần đây cho thấy ngay ở giai đoạn xơ gan vẫn còn sự nhân lên mạnh mẽ của VRVGB và từ đó đặt cơ sở cho việc điều trị kháng virus ở nhóm bệnh nhân này. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu khảo sát HBeAg, HBV DNA và các yếu tố liên quan ở các bệnh nhân xơ gan do VRVGB. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 60 bệnh nhân xơ gan có HBsAg (+) và đã được loại trừ các nguyên nhân khác. HBeAg thực hiện bằng kỹ thuật ELISA và HBV DNA định lượng bằng kỹ thuật Real time PCR, bộ kit của công ty Việt Á. **Kết quả:** tỷ lệ bệnh nhân xơ gan có HBeAg (+) là 58,33%; tỷ lệ bệnh nhân có HBV DNA > 10⁴ copies/ml là 68%. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa HBV DNA > 10⁴ copies/ml với các đặc điểm xơ gan như báng độ 3, giảm albumin máu, tăng bilirubin, giảm tỷ prothrombin và giảm tiểu cầu. **Kết luận:** Các chỉ điểm của sự nhân lên của VRVGB là phổ biến ngay cả ở giai đoạn xơ gan, kể cả xơ gan mất bù.

Abstract

STUDY OF HBV-DNA LEVELS AND HBeAg IN PATIENTS WITH HBV - RELATED CIRRHOSIS

Tran Van Huy, Nguyen Thi Thuan, Ngo Viet Quynh Tram
Hue University of Medicine and Pharmacy

Background: The recent studies concerning antiviral therapy in HBV-related cirrhosis showed the promising results. The aim of this study was to assess the quantity of HBeAg, HBV DNA and identify some related factors in patients with HBV-induced cirrhosis. **Patients and methods:** 60 patients with HBsAg positive-cirrhosis were enrolled in the study. HBeAg was done by ELISA and HBV DNA was quantified by Realtime PCR assay with kit from Viet A company. **Results:** The rate of HBeAg positive patients with HBV cirrhosis was: 58.33%; the rate of cirrhotic patients with HBV DNA > 10⁴ copies/ml was 68%. There was a statistically significant relationship between high levels of serum HBV DNA and some signs of cirrhosis such as grade 3 -ascites, hypoalbuminemia, hyperbilirubinemia, prolonged prothrombin time and thrombocytopenia. **Conclusion:** The markers of viral replication were still common in patients with HBV cirrhosis, even decompensated cirrhosis.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ gan là biến chứng rất phổ biến do nhiều bệnh gan khác nhau gây nên, phổ biến nhất là xơ gan do viêm gan virus B. Riêng tại Việt Nam theo nhiều nghiên cứu cho thấy nguyên nhân chiếm hàng đầu là virus viêm gan B với tỷ lệ khoảng 50-70% [2],[3],[7],[28]. Trước kia người ta cho rằng ở giai đoạn xơ gan thì

virus viêm gan B không nhân lên nữa. Do đó, việc điều trị nguyên nhân là không thể thực hiện được ở giai đoạn xơ gan. Quan niệm này khiến cho việc điều trị xơ gan trong một thời gian chỉ chủ yếu là điều trị triệu chứng và rất thụ động. Hiện nay, với những tiến bộ về sinh học phân tử cho thấy rằng ngay cả ở giai đoạn xơ gan vẫn thấy có sự nhân lên của virus và

có mối liên quan với các biến chứng của xơ gan [3],[32]. Các nghiên cứu ban đầu đã cho thấy điều trị bằng các thuốc kháng virus cho thấy sự cải thiện đáng kể về mặt lâm sàng, sinh hóa và virus [18,19,20,26], đặc biệt một số nghiên cứu còn chứng minh bước đầu sự cải thiện cả về phương diện mô bệnh học của xơ gan [11,13,14,15]. Điều này sẽ mở ra một hướng nghiên cứu mới trong điều trị xơ gan do viêm gan B. Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài **“Nghiên cứu lượng HBV DNA và tỷ lệ HBeAg dương tính ở bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B”** với các mục tiêu sau:

1. Khảo sát lượng HBV DNA và tỷ lệ HBeAg dương tính ở bệnh nhân xơ gan

2. Đánh giá mối liên quan giữa HBV DNA, HBeAg với một số đặc điểm lâm sàng, sinh học.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân xơ gan đến khám và điều trị tại bệnh viện Đại học Y Dược Huế từ 1/2010-6/2012.

Số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu là 60.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Các bệnh nhân có các dấu hiệu:

- Hội chứng tăng áp cửa: bụng tự do, tuần hoàn bàng hệ cửa- chủ, giãn tĩnh mạch thực quản trên nội soi. Siêu âm có đường kính tĩnh mạch cửa tăng 13 mm, giãn tĩnh mạch lách, tái thâm tĩnh mạch rốn, lách lớn, dịch tự do ổ bụng.

- Hội chứng suy gan: lâm sàng; chán ăn, vàng da, suy giảm tình dục, xuất huyết da niêm mạc, xét nghiệm của giảm tỷ prothrombin < 70%, giảm albumin < 35 g/l, tăng bilirubin gián tiếp > < 12 μ mol/l .

- Siêu âm: gan thô, bờ gan không đều hình răng cưa [5]

- Bằng chứng nhiễm virus viêm gan B: HBsAg (+) bằng kỹ thuật ELISA

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Các bệnh nhân nghiện rượu mạn hoặc có

anti HCV (+); kháng thể kháng nhân (+); không có dùng thuốc có hại cho gan trong 6 tháng trước đó.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang

2.2.2. Phương pháp thu thập số liệu

Khám lâm sàng:

Hỏi bệnh sử, khám thực thể phát hiện các triệu chứng về xơ gan cũng như các tác dụng ngoại ý của thuốc nếu có.

Triệu chứng của xơ gan chủ yếu biểu hiện qua 2 hội chứng là hội chứng suy gan và hội chứng tăng áp tĩnh mạch cửa.

Phân độ báng (Hiệp hội Gan Hoa Kỳ- AASLD 2009) [22]

Báng độ 1: báng chỉ được phát hiện trên siêu âm, lâm sàng bình thường.

Báng độ 2: báng chẩn đoán bằng lâm sàng, chưa chèn ép rõ.

Báng độ 3: báng số lượng nhiều, có dấu hiệu chèn ép.

Cận lâm sàng:

❖ **HBsAg và HBeAg:** Bằng kỹ thuật ELISA, kit Hepanostika của Organon, thực hiện tại Bộ môn Miễn dịch-SLB.

+ Xét nghiệm HBsAg:

Nguyên tắc:

Hepanostika HBsAg Uni-Form II dựa trên kỹ thuật ELISA “bánh kẹp” (sandwich). Kháng thể anti-HBs gắn với HRP (Horseradish Peroxidase) sử dụng như chất liên kết với TMB (Tetramethylbenzidine) và Peroxide như là một cơ chất. Sự xuất hiện màu tương ứng với sự hiện diện của HBsAg, không có màu hoặc màu yếu khi không có HBsAg.

Hóa chất: Bộ kit Monolisa Ag HBs plus của hãng Bio-Rad sản xuất

Máy thực hiện: Máy ELISA dựa trên thử nghiệm Hepanostika HBsAg, HBeAg Uni-Form II của hãng Organon sản xuất. Đọc kết quả với máy đọc ELISA ở bước sóng 450 nm.

+ Xét nghiệm HBeAg

Nguyên tắc: Dựa trên kỹ thuật ELISA “sandwich”

Hóa chất: Bộ kit Monolisa HBeAg-Ab PLUS của hãng Bio-Rad sản xuất

Máy thực hiện: Máy ELISA dựa trên thử nghiệm Hepanostika HBsAg, HBeAg Uniform II của hãng Organon sản xuất. Đọc kết quả với máy đọc ELISA ở bước sóng 450 nm

❖ **Định lượng HBV DNA:** bằng kỹ thuật realtime PCR

- Chiết tách DNA theo phương pháp Phenol-Chloroform và thực hiện kỹ thuật realtime PCR định lượng HBV DNA theo nguyên lý dùng mẫu dò TaqMan đặc hiệu cho HBV được đánh dấu huỳnh quang (FAM), dùng bộ kit của Công ty Công nghệ Việt Á, Thành phố Hồ Chí Minh, ngưỡng phát hiện là 3×10^2 copies/ml.

- Chứng dương chuẩn (standard) là plasmid chứa DNA của HBV với nồng độ được xác định 10^2 , 10^4 , 10^6 copies/ml và chứng âm.

❖ Các xét nghiệm khác

- **Men Transaminase:** Đo hoạt độ enzyme SGOT, SGPT huyết thanh bằng kỹ thuật đo động học enzyme, máy Hitachi 717, thực hiện tại Bộ môn Sinh hóa, Trường Đại học Y Dược Huế.

Giá trị bình thường của SGOT, SGPT

Men gan	Nam	Nữ
SGOT	0 - 37 U/L	0 - 31 U/L
SGPT	0 - 42 U/L	0 - 32 U/L

Men transaminase tăng cao do hủy hoại tế bào gan

Phân độ tăng men transaminase (nhân với giới hạn trên của giá trị bình thường):

Nhẹ : < 2 lần giới hạn trên bình thường

Vừa: 2 – 5 lần giới hạn trên bình thường

Nặng: > 5 lần giới hạn trên bình thường

- Albumin máu

Thực hiện bằng kỹ thuật so màu, tại Bộ môn Sinh hóa, Trường Đại học Y Dược Huế.

Albumin máu bình thường 35-45 g/l .

- Bilirubin máu

Thực hiện tại Phòng Xét nghiệm Sinh hóa, Trường Đại học Y Dược Huế.

Giá trị bình thường: Bilirubin toàn phần: < 17 μ mol/l

Bilirubin trực tiếp: < 5 μ mol/l

Bilirubin gián tiếp: < 12 μ mol/l .

- Tỷ Prothrombin

Thực hiện tại phòng xét nghiệm Khoa Huyết học Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

Được tính thông qua thời gian Quick, thăm dò các yếu tố đông máu ngoại sinh. Bình thường thời gian Quick 10-14 giây, tương ứng với tỷ prothrombin từ 70-100% .

Các xét nghiệm khác: Billirubin tỉ Prothrombin, Urea, Creatinin ...

Thang điểm Child-Pugh được đánh giá như sau:

Thông số	1 điểm	2 điểm	3 điểm
Báng	Không có	Ít	Nhiều
Bệnh não gan	Không	Nhẹ	Hôn mê
Tỉ prothrombin	>50	40-50	<40
Albumin (g/L)	>35	28-35	<28
Bilirubin (μ mol/L)	<35	35-50	>50

Child A: 5-6 điểm; Child B: 7-9 điểm; Child C: 10-15 điểm [40].

- Biểu chứng: xuất huyết tiêu hóa, hội chứng gan thận, hạ natri máu, ung thư gan, bệnh não gan...

2.2.3. Phương pháp xử lý số liệu: Dùng phần mềm EpiTable thuộc chương trình EPI INFO 6.04 của WHO. Sự khác biệt giữa các tỷ lệ được đánh giá bởi phép kiểm Chi bình phương. $P < 0,05$ được đánh giá là có ý nghĩa thống kê.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm chung của các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu

Số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu: n = 60

3.1.1. Phân bố theo tuổi và giới

-Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 40-59

Bảng 3.1. Phân bố theo tuổi và giới trong nhóm nghiên cứu

Nhóm	Nam		Nữ		N (%)
	n	%	n	%	
Tuổi					
15-39	10	66,67	5	33,33	15 (25)
40-59	22	62,85	13	37,15	35 (58,33)
>60	5	50	5	50	10 (16,67)
Tổng	37	61,67	23	38,33	60

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu tỷ lệ nam nhiều hơn nữ; nhóm tuổi từ 40-59 chiếm tỷ lệ cao nhất 58,33% ($p < 0,01$).

3.1.2. Phân bố một số triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm

Bảng 3.2. Các triệu chứng và xét nghiệm cận lâm sàng của 2 nhóm (có nhiều triệu chứng)

Triệu chứng	n	%
Vàng da	13	21,67
Chán ăn	31	51,67
Đau bụng	6	10
Nốt dẫn mạch	42	70
Tràn dịch màng bụng	46	76,67
Xuất huyết tiêu hóa	6	10
Phù	39	65
Sốt	2	3,33
Xuất huyết da, niêm mạc	4	6,67
Tỷ prothrombin < 60%	49	81,67
Albumin < 35 g/l	38	63,33
Bilirubin > 2 mg%	14	23,33

Nhận xét: Triệu chứng lâm sàng thường gặp trong nhóm nghiên cứu là chán ăn (51,67%), nốt dẫn mạch (70%), tràn dịch màng bụng (76,67%), phù (65%). Dấu chứng cận lâm sàng có tỷ lệ cao nhất là tỷ prothrombin < 60 (chiếm 81,67%).

Bảng 3.3. Phân bố theo phân độ Child-Pugh (CP)

Nhóm CP	n	%
CP A	9	15
CP B	30	50
CP C	21	35
TỔNG	60	100

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân có CP B là cao nhất chiếm 50% (với $p < 0,05$)

3.1.3 HBeAg và HBV DNA trong nhóm bệnh nhân xơ gan

- Tỷ lệ HBeAg (+) trong nhóm xơ gan: $35/60 = 58,33\%$

- **HBV DNA:**

Bảng 3.4. HBV DNA ở nhóm xơ gan

Mức HBV DNA (copies/mL)	n	%
< 10^2	8	13,33
10^2 - 10^4	11	18,33
> 10^4	41	68,33
Tổng	60	100

Nhận xét: Trong nhóm xơ gan HBsAg (+), số bệnh nhân có HBV DNA > 10^4 chiếm tỷ lệ cao nhất 68% (với $p < 0,01$)

+ HBeAg và HBV DNA:

Trong nhóm 25 bệnh nhân HBeAg âm tính, có 17/25 bệnh nhân có HBV DNA > 10² copies/ml, trong đó có 6/25 HBVDNA >10⁴ copy/ml.

3.1.4. Liên quan HBV DNA với một số đặc điểm lâm sàng, sinh học

Bảng 3.5. Liên quan HBV DNA với một số đặc điểm lâm sàng, sinh học

Đặc điểm \ HBV DNA	≤10 ⁴		>10 ⁴		p
	n	%	n	%	
Báng độ 3	6	31,57	23	56,09	0,003
XHTH	4	21,05	10	24,39	0,95
Albumin < 35	4	21,05	22	53,65	0,017
Tỷ Prothrombin < 70%	8	42,1	40	97,56	0,0003
Bilirubin tăng	3	15,78	22	53,65	0,005
Tiểu cầu <150000	9	47,36	39	95,12	0,001

Nhận xét: Có sự liên quan giữa HBV DNA với các thông số như báng độ 3, giảm albumin, giảm tỷ prothrombin, tăng bilirubin và giảm tiểu cầu (p<0,05).

4. BÀN LUẬN

4.1. HBV DNA, tỷ lệ HBeAg ở bệnh nhân xơ gan

HBeAg ở bệnh nhân xơ gan

Viêm gan B mạn là bệnh lý phổ biến ở Việt Nam nói chung và Thừa Thiên Huế nói riêng [1], [2], [4]; là nguyên nhân hàng đầu gây xơ gan. HBeAg là chỉ điểm của sự nhân lên của nhiễm HBV và là bằng chứng gián tiếp của mức độ lây truyền. Ở bệnh nhân viêm gan mạn do HBV, HBeAg dương tính là một trong các tiêu chuẩn trong việc chỉ định điều trị các thuốc kháng virus và sự chuyển đổi huyết thanh HBeAg sau điều trị thường đi kèm với các đáp ứng có lợi về mặt sinh hóa và mô bệnh học. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ HBeAg (+) ở 60 bệnh nhân xơ gan là 58,33%. Cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Di Marco và cộng sự trên 59, tỉ lệ này là HBeAg (+) chiếm 20,33% [8]. Theo Phạm Hoàng Phiệt và cộng sự khi nghiên cứu trên bệnh xơ gan mất bù do VRVGB cho thấy tỷ lệ HBeAg (+) là 36% [4]. Còn theo kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Thuận thì tỷ lệ này là 15,1% [6]. Kết quả cho thấy tỷ lệ HBeAg (+) là khá phổ biến ở các bệnh nhân nhiễm HBV ngay

cả ở giai đoạn xơ gan, tuy nhiên cần nghiên cứu số lượng lớn hơn và kỹ thuật xét nghiệm đồng nhất hơn để có số lượng thật chính xác ở nhóm bệnh nhân Việt Nam.

HBV DNA ở bệnh nhân xơ gan

HBV DNA là một trong những yếu tố đánh giá hoạt động của VRVGB. Nhiều nghiên cứu cho thấy nồng độ HBV DNA liên quan đến tiến triển thành xơ gan [27]. Uchena H và cộng sự nghiên cứu trên 3582 bệnh nhân viêm gan virus B không điều trị trong 11 năm cho thấy tỷ lệ bệnh nhân xơ gan tăng lên khi nồng độ HBV DNA tăng [25].

Quan điểm trước đây cho rằng bệnh nhân nhiễm VRVGB ở giai đoạn xơ gan thì virus không nhân lên nữa. Ngày nay với nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh rằng dù đã đến giai đoạn xơ gan, virus viêm gan B cũng còn khả năng nhân lên và làm tiến triển các biến chứng của xơ gan nhanh hơn [9], [10], [16].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân có HBV DNA > 10⁴ copies/ml chiếm tỷ lệ cao nhất (68%), nhóm bệnh nhân có HBV DNA < 10² copies/ml là 13,33% và nhóm có HBV DNA từ 10²-10⁴ copies/ml là

18,33%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi gần giống với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Thuận ở bệnh nhân xơ gan có HBsAg (+) tỷ lệ nồng độ HBV DNA $< 10^4$ copies/ml là 37,7% thấp hơn so với tỷ lệ nồng độ HBV DNA $\geq 10^4$ copies/ml là 63,3% [6].

Trong một nghiên cứu của Di Marco và cộng sự trên 59 bệnh nhân xơ gan cũng cho thấy HBV DNA trung bình là $14,7 \times 10^7$ copies/ml [8].

Theo nghiên cứu của White YS và cộng sự nghiên cứu trên bệnh nhân xơ gan do VRVGB ghi nhận có 69,7% bệnh nhân có HBV DNA (+) [31].

Như vậy, qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng như một số nghiên cứu khác đều cho thấy rằng mặc dù đã đến giai đoạn xơ gan nhưng hoạt động nhân lên của virus vẫn tiếp tục xảy ra, bằng chứng là tỷ lệ HBV DNA vẫn cao trong nhóm bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B.

Trong nhóm bệnh nhân xơ gan HBsAg (+) và HBeAg âm tính có 6 bệnh nhân có HBV DNA $> 10^4$ copies/ml. Đây là dấu hiệu gợi ý có thể có vai trò của đột biến tiền lõi trong nhóm bệnh nhân xơ gan này. Nhiều nghiên cứu sơ bộ cho thấy điều trị kháng HBV ở nhóm bệnh nhân xơ gan có HBV DNA cao và HBeAg âm tính thường khó khăn hơn, đòi hỏi thời gian điều trị lâu hơn và cần nhắc sử dụng các thuốc có tỷ lệ kháng thuốc thấp như Entecavir, Tenofovir.

Mối liên quan giữa HBV DNA và các đặc điểm lâm sàng, sinh học

Về mối liên quan giữa HBV DNA và các đặc điểm lâm sàng, sinh học, nhiều nghiên cứu nhận thấy rằng HBV DNA càng cao thì tỷ lệ xuất hiện các dấu chứng, biến chứng càng cao. Trong nhóm nghiên cứu này, chúng tôi nhận

thấy sơ bộ có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ HBV DNA với các triệu chứng và dấu chứng như báng độ III, giảm albumin, giảm tỷ prothrombin, tăng bilirubin và giảm tiểu cầu ($p < 0,05$). Kết quả của chúng tôi cũng có một số khác biệt với một số nghiên cứu khác. Tác giả Đoàn Thị Thúy Hồng nghiên cứu trên đối tượng xơ gan do viêm gan virus B mạn cho thấy không có mối liên quan giữa HBV DNA và tỷ lệ các dấu chứng lâm sàng và sinh học [3], tương tự như trong kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Thuận [6]. Điều này có thể giải thích là do số lượng mẫu chưa đủ lớn và khác biệt trong cách chọn bệnh nhân, do đó cần có những nghiên cứu sâu rộng hơn để làm rõ hơn vấn đề này.

5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ HBV DNA, HBeAg ở bệnh nhân xơ gan do VRVGB

- HBV DNA $> 10^4$ copies/ml chiếm tỷ lệ cao nhất 68%

- Tỷ lệ HBeAg (+) ở nhóm bệnh nhân xơ gan là 58,33%.

- Trong nhóm bệnh nhân xơ gan HBsAg (+) và HBeAg âm tính có 6 bệnh nhân có HBV DNA $> 10^4$ copies/ml.

- Có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ HBV DNA với các triệu chứng và dấu chứng như báng độ III, giảm albumin, giảm tỷ prothrombin, tăng bilirubin và giảm tiểu cầu ($p < 0,05$)

6. KIẾN NGHỊ

- Cần kiểm tra một cách hệ thống HBeAg và HBV DNA ở tất cả bệnh nhân xơ gan để đánh giá sự nhân lên của virus viêm gan B.

- Cần có thêm nghiên cứu điều trị kháng VRVGB bằng Lamivudine ở các bệnh nhân xơ gan để góp phần cải thiện tiên lượng cho các bệnh nhân này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Xuân Chương, Trần Thị Minh Diễm, Nguyễn Ngọc Minh (2006), “Nghiên cứu tình hình nhiễm và một số đặc điểm về kiểu gen của virus viêm gan B tại tỉnh Thừa Thiên Huế”, *Y học Thực hành*, 545, trang 88-93.
2. Lê Thị Kim Dung (2001), “Khảo sát tỷ lệ HBsAg trên bệnh nhân xơ gan”, *Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học*, 14-15 tháng 6-2001, trang 70-75.
3. Đoàn Thị Thúy Hồng (2008), *Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ HBV DNA, dấu ấn HBeAg với lâm sàng và một số chỉ số sinh học trong máu ở bệnh nhân xơ gan do viêm gan B mạn tính*, Luận văn thạc sỹ Y học trường Đại học Y Hà Nội.
4. Phạm Hoàng Phiệt, Khuon Viseth, Trương Bá Trung (2002), “Điều trị lamivudin ở bệnh nhân xơ gan mất bù do siêu vi gan B”, *Tạp chí thông tin y dược*, số đặc san chuyên đề bệnh gan mật-2002, trang 103-108.
5. Nguyễn Phước Bảo Quân (2008), “Gan”, *Siêu âm bụng tổng quát*, Nhà Xuất bản Thuận Hóa, trang 125-134.
6. Nguyễn Thị Thuận (2011), *Nghiên cứu một số chỉ điểm huyết thanh và sinh học phân tử của các virus viêm gan B, C ở bệnh nhân xơ gan*, Luận văn thạc sỹ y học; Trường Đại học Y Dược Huế.
7. De Jongh FE Janssen HL, de Man RA, Hop WCJ, Schalm SW, Van Blankenstein M (1992), “Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver”, *gastroenterology*, 103, pp. 1630–1635.
8. Di Marco V, Di Stefano R, Ferraro D, et al (2005), “HBV-DNA suppression and disease course in HBV cirrhosis patients on long-term lamivudine therapy”, *Antivir Ther*, 10(3), pp. 431-9.
9. EASL (2009), “EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B”, *J. Hepatol*, 50(2), pp. 227–242
10. Fattovich G (2003), “Natural history and prognosis of hepatitis B”, *Semin Liver Dis* 23(1), pp. 47-58.
11. Fontana RJ (2003), “Management of patients with decompensated HBV cirrhosis”, *Semin Liver Dis*.
12. Fontana RJ, Hann HL, Perrillo RP, et al (2002), “Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepa-titis B treated with antiviral therapy”, *gastroenterology*, 123, pp. 719–727.
13. Fontana RJ, Keeffe EB, Carey W, et al (2002), “Effect of lamivudine treatment on survival of 309 North American patients awaiting liver transplantation for chronic hepatitis B”, *liver transplant*, 8, pp. 433–439.
14. Fung SK, Lok ASF (2005), “Management of patients with hepatitis B virus-induced cirrhosis”, *Journal of hepatology*, 42, pp s54-s64.
15. Haché C, Villeneuve JP (2006), “Lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B and cirrhosis”, *Expert Opin Pharmacother*, 7(13), pp. 1835-43.
16. Ikeda K (2004), “Current status of treatment for HBV-related cirrhosis”, *Nihon Rinsho*, 62 Suppl 8, pp 358-62.
17. Kapoor D, Guptan RC, Wakil SM, et al (2000), “Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus related decompensated cirrhosis”, *J Hepatol*, 33(308-312).
18. Lai C, Chien R, Leung NWY, et al (1998), “A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B”, *N Engl J Med*, 339, pp. 61-68.
19. Leung NWY, Lai CL, Chang TT, et al (2001), “Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy”, *Hepatology*, 33, pp 1527–1532.
20. Liaw JF (2008), “APASL guideline for HBV management”, *Hepatol Int*, 2, pp. 263-283.
21. Lin X, Robinson NJ, Thursz M, et al (2005),

- “Chronic hepatitis B virus infection in the Asia-Pacific region and Africa: review of disease progression”, *J Gastroenterol Hepatol*, 20(6), pp. 833-43.
22. Lok AS, McMahon BJ (2009), “Chronic hepatitis B”, *Hepatology*, 50(3), pp. 661-698.
 23. Manolakopoulos S, Karatapanis S, Elefsiniotis J, et al (2004), “Clinical course of lamivudine monotherapy in patients with decompensated cirrhosis due to HBeAg negative chronic HBV infection”, *Am J Gastroenterol*, 99, pp. 57-63.
 24. Nikolaidis N, Vassiliadis T, Giouleme O, et al (2005), “Effect of lamivudine treatment in patients with decompensated cirrhosis due to anti-HBe positive/HBeAg-negative chronic hepatitis B”, *Clin Transplant*, 19(3), pp. 321-6.
 25. Uchena HI, Yang HI, Jun S (2006), “Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load”, *Gastroenterology*, 130, pp. 678-686.
 26. Yao FY, Bass NM (2000), “Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection”, *J Hepatol*, 33, pp. 301.
 27. Yuan HJ, Yuen MF, D Ka-Ho Wong, et al (2005), “The relationship between HBV-DNA levels and cirrhosis-related complications in Chinese with chronic hepatitis B”, *J Viral Hepat*, 12(4), pp. 373-9.
 28. Chu C. M., Liaw Y. F. (2006), “Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment”, *Semin Liver Dis*, 26(2), pp. 142-52.
 29. Hui A. Y., Chan H. L., Leung N. W., et al (2002), “Survival and prognostic indicators in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis after onset of hepatic decompensation”, *J Clin Gastroenterol*, 34(5), pp. 569-72.
 30. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, et al (2000), “Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B”, *Hepatology*, 31(1), pp. 207-10.
 31. White Y. S., Johnson P. J., Davison F., et al (1990), “Frequency of hepatic HBV-DNA in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: relation to serum HBV markers”, *Br J Cancer*, 61(6), pp. 909-12.