

# PCSK9和MIF在乳腺癌中的水平及其临床意义

慕玉东<sup>1</sup>, 贺林<sup>1</sup>, 张涛<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安交通大学医学院附属陕西省肿瘤医院, 陕西 西安

<sup>2</sup>西安交通大学医学院附属西安市中心医院, 陕西 西安

收稿日期: 2024年8月22日; 录用日期: 2024年9月15日; 发布日期: 2024年9月27日

## 摘要

目的: 探讨PCSK9和MIF在乳腺癌中的水平及其临床意义。方法: 选取从2021年1月至2022年12月在我院就诊的139例乳腺癌患者和125健康体检人员。测定血清及组织PCSK9和MIF水平, 分析在乳腺癌中的相关性。结果: 乳腺癌患者的血清PCSK9和MIF水平明显高于对照组( $P < 0.05$ ); 乳腺癌组织中PCSK9和MIF表达水平高于对照组, 但差异无统计学意义; PCSK9与MIF表达在乳腺癌中呈正相关。结论: 血清PCSK9和MIF水平与乳腺癌相关, 而且PCSK9表达与MIF表达在乳腺癌中呈正相关, 检测PCSK9和MIF可为乳腺癌的筛查、早期诊断及精准治疗提供新的依据。

## 关键词

PCSK9, MIF, 乳腺癌

# Serum Level and Clinical Significance of PCSK9 and MIF in Breast Cancer

Yudong Mu<sup>1</sup>, Lin He<sup>1</sup>, Tao Zhang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Shaanxi Provincial Cancer Hospital Affiliated to the Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Xi'an Central Hospital Affiliated to the Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 22<sup>nd</sup>, 2024; accepted: Sep. 15<sup>th</sup>, 2024; published: Sep. 27<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

**Objective:** To investigate the relationship between the level of PCSK9 and MIF and breast cancer. **Methods:** From January 2021 to December 2022, 139 breast cancer patients after surgery and 125 health people as control group were elected. The levels of propotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) and macrophage migration inhibitory factors (MIF) were measured, and analyzed the

\*通讯作者。

文章引用: 慕玉东, 贺林, 张涛. PCSK9 和 MIF 在乳腺癌中的水平及其临床意义[J]. 医学诊断, 2024, 14(3): 352-357.

DOI: 10.12677/md.2024.143050

relationship in breast cancer. Results: The serum levels of PCSK9 and MIF in breast cancer patients was significantly higher than the control group ( $P < 0.05$ ). The tissue levels of PCSK9 and MIF in breast cancer patients was significantly higher than breast fibroma patients, but the difference was not statistically significant. PCSK9 levels correlated positively with MIF levels in breast cancer tissue. Conclusion: The levels of PCSK9 and MIF were related to breast cancer, and PCSK9 levels correlated positively with serum MIF levels. Through monitoring the levels of PCSK9 and MIF, the methods should provide a new theoretical basis for early diagnosis and screening of breast cancer and accurate treatment.

## Keywords

PCSK9, MIF, Breast Cancer

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

近年来, 乳腺癌病人逐年增加, 患病年龄也逐渐的年轻化, 乳腺癌已成为全球范围内女性常见的恶性肿瘤之一[1]。肿瘤的发生是多种因素作用参与, 其中肿瘤微环境是肿瘤生态系统中的重要组成成分[2], 已经成为肿瘤研究的热点。巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factors, MIF)是由 T 细胞产生的具有多功能的细胞因子, 其生理作用是抑制巨噬细胞移动, 发挥促炎作用。在肿瘤微环境中, MIF 通过降解肿瘤细胞外基质的酶类发挥作用, 使得肿瘤生态环境发生改变, 有利于肿瘤细胞的侵袭、扩散和转移[2]。已有研究证实血脂与乳腺癌的发病有关[3]-[5], PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9)是前蛋白转换酶家族的成员, 其主要生理功能是通过与低密度脂蛋白受体结合影响 LDL 的代谢。另有研究发现 PCSK9 在炎症及应激反应、细胞周期、细胞凋亡等方面发挥作用, 与肿瘤的发生发展密切相关[6][7]。本研究旨在了解乳腺癌中 PCSK9 和 MIF 的关系, 明确其在乳腺癌的筛查、早期诊断及精准治疗中应用价值。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

收集 2021 年 1 月至 2022 年 12 月在我院就诊的病人及体检人员, 其中 139 例乳腺癌患者作为病例组, 年龄 38~76 岁, 中位年龄 61.3 岁; 125 例健康体检女性作为对照组, 年龄 35~72 岁, 中位年龄 57.5 岁。所有乳腺癌患者都经病理确诊。

### 2.2. 样本的采集及检测

收集患者的临床资料, 采集空腹外周静脉血, 离心处理后保留血清, 分装试管中,  $-80^{\circ}\text{C}$  低温冰箱保存备用。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中 PCSK9 和 MIF 的水平, 采用免疫组化方法测定组织中 PCSK9 和 MIF 的表达水平, 操作方法严格按照试剂盒说明书进行。

### 2.3. 统计学方法

使用 SPSS23.0 统计学软件对数据进行处理, 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验, 相关性分析选择 Spearman 相关分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3. 结果

#### 3.1. 两组血清 PCSK9 水平比较

乳腺癌组的血清 PCSK9 水平为  $673.72 \pm 65.19$  ng/ml, 对照组的血清 PCSK9 水平为  $326.56 \pm 51.37$  ng/ml, 乳腺癌组明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) (见表 1)。

**Table 1.** The level of PCSK9 in two groups

**表 1.** 两组血清 PCSK9 水平的比较

组别	n	PCSK9 (ng/ml)	t	P
乳腺癌	139	$673.72 \pm 65.19$	47.69	<0.05
对照组	125	$326.56 \pm 51.37$		

#### 3.2. 两组血清 MIF 水平比较

乳腺癌组的血清 MIF 水平为  $91.1 \pm 43.2$  ng/ml, 对照组的血清 MIF 水平为  $8.3 \pm 3.9$  ng/ml, 乳腺癌组明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) (见表 2)。

**Table 2.** The level of MIF in two groups

**表 2.** 两组 MIF 水平的比较

组别	n	MIF (ng/ml)	t	P
乳腺癌	139	$76.3 \pm 9.57$		<0.05
对照组	125	$12.1 \pm 5.39$		

#### 3.3. 乳腺组织中 PCSK9 表达水平

PCSK9 在乳腺癌和乳腺纤维瘤组织表达阳性率分别为 36.67% 和 23.33%, PCSK9 在乳腺癌组织者中的表达高于乳腺纤维瘤, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ) (见表 3)。

**Table 3.** The expression of PCSK9 in two groups

**表 3.** 两组患者组织中 PCSK9 表达

组别	n	PCSK9		$\chi^2$	P
		阳性	阴性		
乳腺癌	30	11	19	1.26	>0.05
乳腺纤维瘤	30	7	23		

#### 3.4. 乳腺组织中 MIF 表达水平

MIF 在乳腺癌和乳腺纤维瘤组织表达阳性率分别为 29.1% 和 21.2%, MIF 在乳腺癌组织中的表达高于乳腺纤维瘤, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ) (见表 4)。

**Table 4.** The expression of MIF in two groups

**表 4.** 两组患者组织中 MIF 表达

组别	n	MIF		$\chi^2$	P
		阳性	阴性		
乳腺癌	30	9	21	0.8	>0.05
乳腺纤维瘤	30	6	24		

### 3.5. 乳腺癌组织中 PCSK9 和 MIF 表达相关性

11 例 PCSK9 蛋白表达阳性的乳腺癌中 MIF 蛋白阳性表达 6 例, 19 例 PCSK9 蛋白表达阴性的乳腺癌中 MIF 蛋白阴性表达 16 例, 经 Spearman 等级相关分析显示, 乳腺癌组织中 PCSK9 表达与 MIF 表达呈正相关( $r = 0.377, P = 0.026$ ) (见表 5)。

**Table 5.** The correlation of expression of PCSK9 and MIF in breast cancer group

**表 5.** 乳腺癌组织中 PCSK9 和 MIF 表达相关性

组别	n	PCSK9		r	P
		+	-		
MIF	+	9	6	0.377	0.026
	-	21	5		

## 4. 讨论

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤, 在我国已经是女性患病第一位的恶性肿瘤。目前我国人口的基数庞大, 乳腺癌患病人数占全世界总患病人数 12.25%, 位列全世界第二, 仅次于美国[8]。研究认为肿瘤的发生发展是多种因素的作用结果, 其中遗传因素和环境因素是最重要的因素之一, 也是肿瘤研究的热点。研究还发现肿瘤的发生发展与血脂也有着密切关系。血脂是细胞膜的组成成分, 参与能量代谢, 以及多条细胞信号转导通路的功能发挥。血浆胆固醇水平的异常可以引起脂筏中胆固醇的聚集, 参与细胞凋亡、蛋白激酶 B 的活化, 影响肿瘤细胞的代谢, 研究认为血脂水平的高低与多种肿瘤的发生关系密切[9]。

PCSK9 基因是枯草杆菌蛋白酶转化酶家族成员之一, 其生理功能是与肝细胞上的低密度脂蛋白受体结合, 导致低密度脂蛋白降解减少, 从而血清低密度脂蛋白水平明显升高, 使得心血管和脑血管疾病患病风险增加[10] [11]。PCSK9 除了参与胆固醇代谢外, Zhang 等[12]人研究发现 PCSK9 可通过调控 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)上调、以及 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 9 (Caspase9) 和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3 (Caspase3)等因子发挥对肿瘤细胞凋亡的影响。Liu 等人[13]研究发现 PCSK9 与癌细胞表面的 MCH1 结合, 并将其重定向到溶酶体降解, 从而降低细胞表面 MCH1 水平和 TSA 表现, 敲除 PCSK9 或抑制循环 PCSK9 增加小鼠肿瘤内 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润, 增强 CD8<sup>+</sup>T 细胞的抗肿瘤活性。LAN 等研究人员[14]发现在肝癌 HepG2 细胞内 PCSK9 调控胆固醇代谢, 而且还在细胞周期、炎症及应激反应、蛋白质泛素化、异物代谢等基因通路表达发挥作用, 研究发现这些基因通路在肿瘤的发生、发展过程中起着至关重要的作用。因此, PCSK9 在细胞凋亡、细胞周期、炎症以及内质网应激反应等多条通路中发挥作用, 与肿瘤的发生、发展过程密切相关。

肿瘤微环境是肿瘤生长的内部环境, 在肿瘤的发生、增值、侵袭、转移等病理生理过程中起着非常重要的作用, 其中 MIF 是肿瘤微环境中与炎症有关的重要组成之一[15]-[19]。MIF 主要由 T 细胞、B 细胞、单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突细胞等多种免疫细胞分泌和表达, 其主要生理功能为抑制巨噬细胞的迁移、加强局部的炎症反应, 刺激肿瘤细胞的增殖和血管发生[20]。研究发现 MIF 可以刺激巨噬细胞产生 IL-1、TNF- $\alpha$ 、NO 等细胞因子, MIF 通过这些细胞因子增强了巨噬细胞的杀瘤作用, 并且在肿瘤发展过程中和炎症反应中发挥双重效应, 既通过自分泌方式调控炎症细胞的活性, 又通过旁分泌方式来调控肿瘤细胞的增殖、分化以及凋亡等过程。Liu [21]等研究人员发现使用 MIF 的 siRNA 干扰鼻咽癌细胞(SUNE-1, CNE-2), 结果发现鼻咽癌细胞克隆形成明显减少以及削弱了鼻咽癌细胞侵袭能力, 这些提示 MIF 在鼻咽癌的发生、发展、转移等过程中起到重要的作用。另外还有研究发现在其他肿瘤, 如

黑色素瘤、消化系统瘤以及妇科肿瘤等多种肿瘤, MIF 的表达水平明显升高, 但是机体对肿瘤的抑制并未增强[22] [23]。Castro [24]等研究人员在对恶性胶质瘤的研究中发现瘤体边缘的组织中 MIF 低表达, 而 M2 样巨噬细胞在瘤体边缘高表达, 导致机体产生免疫抑制、机体对贝伐珠单抗产生耐药性, 进而引起肿瘤增殖。因此, MIF 的功能和活性随着在不同肿瘤中其作用也随之变化、发挥着不同的作用。

本研究中, 我们发现乳腺癌患者血清 PCSK9 和 MIF 明显高于健康组, 差异有统计学意义。多项研究表明, PCSK9 在肿瘤中的如何作用及其机制成为研究的热点, 包括肝癌、肺癌、乳腺癌等[13] [25] [26]。在不同种类的肿瘤中 PCSK9 通过调控肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭、转移以及放疗耐受性等过程中起着促进肿瘤进展的作用。本研究结果也显示乳腺癌患者肿瘤进展趋势与高水平的 PCSK9 密切相关, 其反应了肿瘤恶性生物学行为的一个重要特征。在肿瘤微环境中, 免疫细胞是其重要的组成部分, 包括促肿瘤免疫细胞和抗肿瘤免疫细胞, 其中抗肿瘤免疫细胞主要是 T 细胞。研究发现在肿瘤发生免疫逃逸现象中 PCSK9 发挥着作用, 其作用机制与调节 T 细胞相关。有研究人员发现[27], 敲除小鼠 PCSK9 基因后肿瘤细胞成瘤能力显著减弱, 小鼠的生存期明显延长, 而将人 PCSK9 基因重新导入小鼠后肿瘤细胞的致瘤能力恢复, 小鼠的生存期减少, 进一步研究发现这种变化与 T 细胞、B 细胞、NK 细胞以及其分泌的细胞因子密切相关。在乳腺癌细胞中 MIF 通过刺激巨噬细胞分泌 TNF-d、IL-1、NO 等细胞因子, 导致肿瘤生态微环境发生变化, 进而促进肿瘤细胞的生长和转移。目前对在乳腺癌中 PCSK9 与 MIF 研究较少, 其相互作用的关系尚不明确。在本研究中我们还发现乳腺癌组 PCSK9 与 MIF 表达呈正相关( $r = 0.377$ ,  $P = 0.026$ ), 进一步提示 PCSK9 可能通过 MIF 促进肿瘤发生发展。

综上所述, 乳腺癌患者 PCSK9 和 MIF 明显升高, 提示 PCSK9 和 MIF 可能参与了乳腺癌疾病进展过程, 明确其在乳腺癌的筛查、早期诊断及精准治疗中应用价值。

## 基金项目

1) 西安市科技计划项目: PCSK9 和 MIF 在乳腺癌发生发展中的作用及机制研究(项目编号: 21YXYJ0103); 2) 陕西省重点研发计划项目: ELMO1 在肺癌侵袭与转移中的作用及机制研究(项目编号: 2023-YBSF-080)。

## 参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2018) Cancer Statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- [2] 王静, 于国华, 曲桂梅. 肿瘤微环境对乳腺癌的作用[J]. 临床与病理杂志, 2023, 43(11): 2008-2014.
- [3] Baron, N., Deuster, O., Noelker, C., Stüer, C., Strik, H., Schaller, C., *et al.* (2011) Role of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Primary Glioblastoma Multiforme Cells. *Journal of Neuroscience Research*, **89**, 711-717. <https://doi.org/10.1002/jnr.22595>
- [4] Baek, A.E. and Nelson, E.R. (2016) The Contribution of Cholesterol and Its Metabolites to the Pathophysiology of Breast Cancer. *Hormones and Cancer*, **7**, 219-228. <https://doi.org/10.1007/s12672-016-0262-5>
- [5] Garcia-Estevez, L. and Moreno-Bueno, G. (2019) Updating the Role of Obesity and Cholesterol in Breast Cancer. *Breast Cancer Research*, **21**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1124-1>
- [6] Leignadier, J., Dalenc, F., Poirot, M. and Silvente-Poirot, S. (2017) Improving the Efficacy of Hormone Therapy in Breast Cancer: The Role of Cholesterol Metabolism in SERM-Mediated Autophagy, Cell Differentiation and Death. *Biochemical Pharmacology*, **144**, 18-28. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.06.120>
- [7] Tang, Z., Li, T., Peng, J., Zheng, J., Li, T., Liu, L., *et al.* (2018) PCSK9: A Novel Inflammation Modulator in Atherosclerosis? *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 2345-2355. <https://doi.org/10.1002/jcp.27254>
- [8] Wiciński, M., Żak, J., Malinowski, B., Popek, G. and Grześk, G. (2017) PCSK9 Signaling Pathways and Their Potential Importance in Clinical Practice. *EPMA Journal*, **8**, 391-402. <https://doi.org/10.1007/s13167-017-0106-6>
- [9] Ward, E.M., DeSantis, C.E., Lin, C.C., Kramer, J.L., Jemal, A., Kohler, B., *et al.* (2015) Cancer Statistics: Breast Cancer in Situ. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **65**, 481-495. <https://doi.org/10.3322/caac.21321>

- [10] Melvin, J.C., Holmberg, L., Rohrmann, S., Loda, M. and Van Hemelrijck, M. (2013) Serum Lipid Profiles and Cancer Risk in the Context of Obesity: Four Meta-Analyses. *Journal of Cancer Epidemiology*, **2013**, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2013/823849>
- [11] Hachem, A., Hariri, E., Saoud, P., Lteif, C., Lteif, L. and Welty, F. (2017) The Role of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) in Cardiovascular Homeostasis: A Non-Systematic Literature Review. *Current Cardiology Reviews*, **13**, 274-282. <https://doi.org/10.2174/1573403x13666170804150954>
- [12] Giugliano, R.P., Pedersen, T.R., Saver, J.L., Sever, P.S., Keech, A.C., Bohula, E.A., *et al.* (2020) Stroke Prevention with the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor Evolocumab Added to Statin in High-Risk Patients with Stable Atherosclerosis. *Stroke*, **51**, 1546-1554. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.027759>
- [13] Zhang, S., Zhu, X., Feng, L., Li, X., Liu, X., Sun, H., *et al.* (2021) PCSK9 Promotes Tumor Growth by Inhibiting Tumor Cell Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma. *Experimental Hematology & Oncology*, **10**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1186/s40164-021-00218-1>
- [14] Liu, X., Bao, X., Hu, M., Chang, H., Jiao, M., Cheng, J., *et al.* (2020) Inhibition of PCSK9 Potentiates Immune Checkpoint Therapy for Cancer. *Nature*, **588**, 693-698. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2911-7>
- [15] Lan, H., Pang, L., Smith, M.M., Levitan, D., Ding, W., Liu, L., *et al.* (2010) Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Affects Gene Expression Pathways Beyond Cholesterol Metabolism in Liver Cells. *Journal of Cellular Physiology*, **224**, 273-281. <https://doi.org/10.1002/jcp.22130>
- [16] Lin, D., Shen, L., Luo, M., Zhang, K., Li, J., Yang, Q., *et al.* (2021) Circulating Tumor Cells: Biology and Clinical Significance. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 404. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00817-8>
- [17] Pereira-Veiga, T., Schneegans, S., Pantel, K. and Wikman, H. (2022) Circulating Tumor Cell-Blood Cell Crosstalk: Biology and Clinical Relevance. *Cell Reports*, **40**, Article 111298. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111298>
- [18] Chen, X. and Song, E. (2022) The Theory of Tumor Ecosystem. *Cancer Communications*, **42**, 587-608. <https://doi.org/10.1002/cac2.12316>
- [19] Galli, F., Aguilera, J.V., Palermo, B., Markovic, S.N., Nisticò, P. and Signore, A. (2020) Relevance of Immune Cell and Tumor Microenvironment Imaging in the New Era of Immunotherapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **39**, Article No. 89. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01586-y>
- [20] Wu, F., Fan, J., He, Y., Xiong, A., Yu, J., Li, Y., *et al.* (2021) Single-Cell Profiling of Tumor Heterogeneity and the Microenvironment in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Nature Communications*, **12**, Article No. 2540. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22801-0>
- [21] Lippitz, B.E. (2013) Cytokine Patterns in Patients with Cancer: A Systematic Review. *The Lancet Oncology*, **14**, e218-e228. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70582-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70582-x)
- [22] Liu, N., Jiang, N., Guo, R., Jiang, W., He, Q., Xu, Y., *et al.* (2013) MiR-451 Inhibits Cell Growth and Invasion by Targeting *MIF* and Is Associated with Survival in Nasopharyngeal Carcinoma. *Molecular Cancer*, **12**, Article No. 123. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-123>
- [23] Figueiredo, C.R., Azevedo, R.A., Mousdell, S., Resende-Lara, P.T., Ireland, L., Santos, A., *et al.* (2018) Blockade of MIF-CD74 Signalling on Macrophages and Dendritic Cells Restores the Antitumour Immune Response against Metastatic Melanoma. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 1132. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01132>
- [24] Kong, F., Deng, X., Kong, X., Du, Y., Li, L., Zhu, H., *et al.* (2018) ZFPM2-AS1, a Novel lncRNA, Attenuates the P53 Pathway and Promotes Gastric Carcinogenesis by Stabilizing MIF. *Oncogene*, **37**, 5982-5996. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0387-9>
- [25] Castro, B.A., Flanigan, P., Jahangiri, A., Hoffman, D., Chen, W., Kuang, R., *et al.* (2017) Macrophage Migration Inhibitory Factor Downregulation: A Novel Mechanism of Resistance to Anti-Angiogenic Therapy. *Oncogene*, **36**, 3749-3759. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.1>
- [26] Bonaventura, A., Grossi, F. and Montecucco, F. (2020) PCSK9 Is a Promising Prognostic Marker in Patients with Advanced NSCLC. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **69**, 491-492. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02485-z>
- [27] Abdelwahed, K.S., Siddique, A.B., Mohyeldin, M.M., Qusa, M.H., Goda, A.A., Singh, S.S., *et al.* (2020) Pseurotin as a Novel Suppressor of Hormone Dependent Breast Cancer Progression and Recurrence by Inhibiting PCSK9 Secretion and Interaction with LDL Receptor. *Pharmacological Research*, **158**, Article 104847. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104847>
- [28] Liu, X., Bao, X., Hu, M., Chang, H., Jiao, M., Cheng, J., *et al.* (2020) Inhibition of PCSK9 Potentiates Immune Checkpoint Therapy for Cancer. *Nature*, **588**, 693-698. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2911-7>