

**KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ PROPROTEIN CONVERTASE
SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9 HUYẾT TƯƠNG
TRÊN BỆNH NHÂN XƠ GAN VÀ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN**

Đinh Trọng Hà^{1}, Đặng Ngọc Hà², Dương Quang Huy³*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá nồng độ proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) huyết tương trên bệnh nhân (BN) xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG), góp phần bổ sung bằng chứng cho khả năng ứng dụng trong sàng lọc và chẩn đoán sớm UTBMTBG. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, so sánh song song trên 50 BN xơ gan và 50 BN UTBMTBG điều trị nội trú tại Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 4/2023 - 4/2024. Nồng độ PCSK9 huyết tương được định lượng bằng kỹ thuật ELISA. **Kết quả:** Nồng độ PCSK9 huyết tương trung vị ở BN UTBMTBG cao hơn rõ rệt so với nhóm BN xơ gan (176,2 so với 102,5 ng/mL; $p < 0,001$). Nồng độ PCSK9 huyết tương phân biệt UTBMTBG và xơ gan với AUC = 0,78 (95%CI: 0,70 - 0,86). Tại điểm cắt 140 ng/mL, độ nhạy đạt 72,0% và độ đặc hiệu đạt 74,0%. Ngoài ra, nồng độ PCSK9 huyết tương có tương quan thuận mức độ trung bình với AFP ($r = 0,46$; $p < 0,001$) và tiểu cầu ($r = 0,38$; $p = 0,002$); đồng thời, tương quan nghịch với bilirubin toàn phần ($r = -0,41$; $p < 0,001$). **Kết luận:** Nồng độ PCSK9 huyết tương ở BN UTBMTBG cao hơn rõ rệt so với BN xơ gan (176,2 so với 102,5 ng/mL; $p < 0,001$), có giá trị phân biệt hai nhóm với AUC = 0,78; tại điểm cắt 140 ng/mL, độ nhạy đạt 72% và độ đặc hiệu đạt 74%. Nồng độ PCSK9 huyết tương cho thấy tiềm năng bước đầu trong hỗ trợ sàng lọc và phát hiện UTBMTBG trên nền xơ gan.

Từ khóa: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; Ung thư biểu mô tế bào gan; Xơ gan; Dấu ấn sinh học.

¹Bộ môn Sinh lý học, Học viện Quân y

²Viện Y học Dự phòng Quân đội

³Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Đinh Trọng Hà (hadtqx@yahoo.com)

Ngày nhận bài: 23/12/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 29/01/2026

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v51i5.1810>

EVALUATION OF PLASMA PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9 LEVELS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS AND HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Abstract

Objectives: To evaluate plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) levels in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC), thereby providing additional evidence for its potential application in early screening and diagnosis of HCC. **Methods:** A cross-sectional comparative study including 50 patients with liver cirrhosis and 50 patients with HCC who were hospitalized at the Department of Gastroenterology, Military Hospital 103, from April 2023 to April 2024. Plasma PCSK9 levels were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** The median plasma PCSK9 level was significantly higher in HCC patients compared with those with cirrhosis (176.2 vs. 102.5 ng/mL; $p < 0.001$). Plasma PCSK9 differentiated HCC from cirrhosis with an AUC of 0.78 (95%CI: 0.70 - 0.86). At a cut-off value of 140 ng/mL, the sensitivity and specificity were 72.0% and 74.0%, respectively. In addition, plasma PCSK9 levels showed a moderate positive correlation with AFP ($r = 0.46$; $p < 0.001$) and platelet count ($r = 0.38$; $p = 0.002$), and a negative correlation with total bilirubin ($r = -0.41$; $p < 0.001$). **Conclusion:** Plasma PCSK9 levels were significantly higher in HCC patients than in those with cirrhosis (176.2 vs. 102.5 ng/mL; $p < 0.001$); it showed discriminative ability between the two groups with AUC = 0.78; at a cut-off value of 140 ng/mL, the sensitivity and specificity were 72% and 74%, respectively. PCSK9 demonstrates preliminary potential as a supportive biomarker for screening and early detection of HCC in cirrhotic patients.

Keywords: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; Hepatocellular carcinoma; Cirrhosis; Biomarker.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan là nguyên nhân tử vong đứng thứ ba trong các bệnh ung thư trên toàn cầu, với khoảng 906.000 ca mắc mới và hơn 830.000 ca tử vong trong năm 2020 [1]. Tại Việt Nam, UTBMTBG nằm trong nhóm ba loại ung thư phổ biến nhất, có tỷ lệ mắc và tử vong cao hàng đầu, phần lớn được phát hiện ở giai đoạn muộn khi khả năng

điều trị triệt căn hạn chế [2]. Xơ gan là yếu tố nguy cơ nền quan trọng nhất của UTBMTBG, chiếm đến 80 - 90% các trường hợp [3]. Quá trình chuyển tiếp từ xơ gan sang UTBMTBG diễn ra âm thầm với nhiều cơ chế bệnh sinh liên quan đến viêm mạn tính, rối loạn miễn dịch và thay đổi chuyển hóa lipid. Hiện nay, các dấu ấn sinh học được sử dụng trong thực hành (AFP, AFP-L3 hay PIVKA-II) vẫn còn

nhiều hạn chế về độ nhạy và độ đặc hiệu; đặc biệt, trong việc phân biệt xơ gan tiến triển với UTBMTBG giai đoạn sớm [4]. Nồng độ PCSK9 huyết tương là một protein/proteolysin (serine protease) do gan tiết ra, ban đầu được biết đến với vai trò điều hòa thụ thể LDL (LDL-R) và chuyển hóa lipid máu [5]. Gần đây, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra nồng độ PCSK9 huyết tương còn tham gia vào cơ chế viêm, miễn dịch và sinh ung thư. Ở BN xơ gan, nồng độ PCSK9 huyết tương có xu hướng giảm, liên quan đến mức độ suy giảm chức năng gan [6]. Ngược lại, ở BN UTBMTBG, chỉ số này được ghi nhận tăng cao, có thể liên quan đến sự thích nghi chuyển hóa và khả năng né tránh miễn dịch của tế bào ung thư [7]. Mặc dù đã có các nghiên cứu riêng biệt đánh giá nồng độ PCSK9 huyết tương trên BN xơ gan và UTBMTBG nhưng đến nay, chưa có công trình nào tại Việt Nam so sánh trực tiếp nồng độ PCSK9 huyết tương giữa hai nhóm bệnh lý này. Xác định sự khác biệt của chỉ dấu này giữa xơ gan và UTBMTBG không chỉ góp phần hiểu rõ hơn cơ chế bệnh sinh mà còn mở ra khả năng ứng dụng nồng độ PCSK9 huyết tương như một dấu ấn sinh học hỗ trợ sàng lọc, phát hiện sớm UTBMTBG trên nền xơ gan. Xuất phát từ những vấn đề trên, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Khảo sát nồng độ PCSK9 huyết tương trong phân biệt xơ gan và UTBMTBG, góp phần bổ sung bằng chứng cho khả năng ứng dụng trong sàng lọc và chẩn đoán sớm UTBMTBG.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 50 BN xơ gan và 50 BN UTBMTBG điều trị nội trú tại Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 4/2023 - 4/2024.

* Tiêu chuẩn lựa chọn:

Nhóm BN xơ gan: Chẩn đoán xác định xơ gan dựa trên tổng hợp lâm sàng và cận lâm sàng (suy chức năng gan, tăng áp lực tĩnh mạch cửa, thay đổi hình thái gan) hoặc mức độ xơ gan F4 bằng FibroScan khi chưa đủ tam chứng lâm sàng - cận lâm sàng.

Nhóm BN UTBMTBG: Chẩn đoán UTBMTBG nguyên phát theo Hướng dẫn Chẩn đoán và Điều trị ung thư biểu mô tế bào gan của Bộ Y tế (2020) bằng mô bệnh học hoặc tiêu chuẩn chẩn đoán hình ảnh động học đặc trưng (tăng quang động mạch - rửa thuốc thì tĩnh mạch cửa) trên nền viêm gan mạn tính/xơ gan, kết hợp chỉ dấu sinh học khi phù hợp. Chỉ lựa chọn những BN chưa điều trị đặc hiệu trước đó.

* Tiêu chuẩn loại trừ: Ung thư gan thứ phát (di căn), đồng mắc ung thư cơ quan khác đang hoạt động; nhiễm trùng cấp tính, bệnh tự miễn hoạt động, bệnh thận mạn tính tiến triển (eGFR < 30 mL/phút/1,73m²), bệnh tim mạch nặng không ổn định; BN đang dùng thuốc có thể ảnh hưởng đến nồng độ PCSK9 huyết tương hoặc xét nghiệm liên quan (statin, ức chế PCSK9, corticoid liều cao, thuốc ức chế miễn dịch, thuốc hạ lipid khác) trong

vòng 4 tuần trước lấy mẫu; BN mắc bệnh đái tháo đường mất kiểm soát ($HbA1c \geq 9\%$); BN từ chối tham gia hoặc không đủ năng lực đồng ý tham gia; mẫu bệnh phẩm có tan huyết mạnh, lipemia nặng hoặc thời gian bảo quản/vận chuyển không đảm bảo.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, so sánh song song.

* *Phương pháp chọn mẫu*: Chọn mẫu thuận tiện.

* *Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập thông tin*: BN được khám lâm sàng

và chỉ định các xét nghiệm cần thiết để chẩn đoán xác định xơ gan và UTBMTBG. Nồng độ PCSK9 huyết tương được định lượng bằng kỹ thuật ELISA sử dụng bộ kit DuoSet ELISA PCSK9 (R&D Systems, USA), bao gồm các bước chuẩn bị mẫu huyết tương, ủ kháng thể - kháng nguyên, phát hiện bằng phản ứng enzyme - màu, đọc mật độ quang theo hướng dẫn của nhà sản xuất và phù hợp với các nghiên cứu đã công bố [6, 7]. Xét nghiệm được thực hiện tại Khoa Y học Quân binh chủng, Học viện Quân y.

* *Xử lý số liệu*: Bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Quân y 103 thông qua theo Chứng nhận số 2030/HĐĐĐ ngày 23/6/2023. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nghiên cứu bảo đảm tôn trọng và giữ bí mật thông tin cá nhân, đối tượng tham gia nghiên cứu có thể từ chối tham gia ở bất cứ thời điểm nào. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm về tuổi và giới tính của đối tượng nghiên cứu (n = 50).

Đặc điểm	Xơ gan	UTBMTBG	p
Tuổi trung bình (năm), $\bar{X} \pm SD$	57,6 $\pm$ 9,4	61,4 $\pm$ 8,7	0,04*
Nhóm tuổi, n (%)			
< 60	29 (58,0)	22 (44,0)	0,11†
$\geq$ 60	21 (42,0)	28 (56,0)	
Giới tính, n (%)			
Nam	36 (72,0)	39 (78,0)	0,48†
Nữ	14 (28,0)	11 (22,0)	

(*: Kiểm định T-test hai mẫu độc lập; †: Kiểm định χ^2)

Tuổi trung bình của hai nhóm có sự khác biệt nhỏ về mặt thống kê ($p = 0,04$); tuy nhiên, phân bố nhóm tuổi không khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,11$), điều này cho thấy hai nhóm cơ bản tương đồng về đặc điểm tuổi.

Bảng 2. Nồng độ PCSK9 huyết tương và các chỉ số cận lâm sàng ở hai nhóm nghiên cứu ($n = 50$, kiểm định Mann-Whitney U).

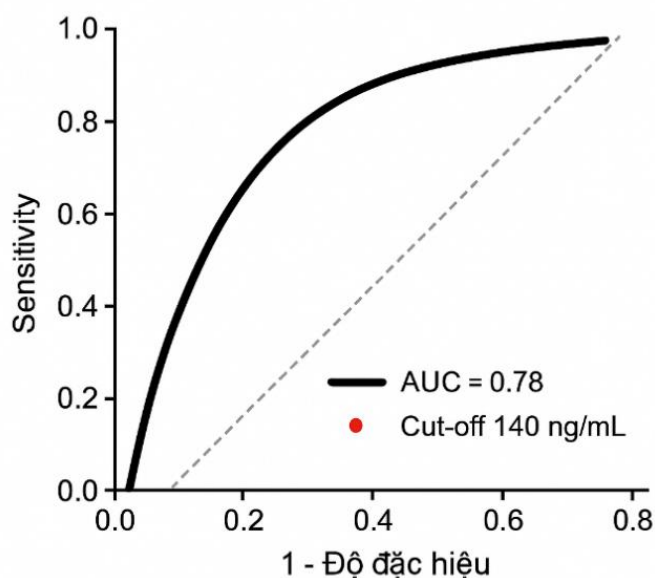
Chỉ số	Xơ gan	UTBMTBG	p
PCSK9 (ng/mL), trung vị (Q1 - Q3)	102,5 (84,6 - 118,4)	176,2 (142,8 - 202,5)	< 0,001
AFP (ng/mL), trung vị (Q1 - Q3)	12,4 (6,8 - 28,7)	224,6 (110,4 - 370,5)	< 0,001
Bilirubin toàn phần ($\mu\text{mol/L}$), trung vị (Q1 - Q3)	35,2 (24,5 - 46,8)	28,5 (20,2 - 35,6)	< 0,010
Tiểu cầu (G/L), trung vị (Q1 - Q3)	98 (75 - 122)	165 (132 - 198)	< 0,001

Nồng độ PCSK9 huyết tương trung vị ở nhóm BN UTBMTBG cao hơn rõ rệt so với nhóm BN xơ gan (176,2 so với 102,5 ng/mL, $p < 0,001$). Giá trị AFP cũng tăng cao đáng kể ở nhóm BN UTBMTBG so với nhóm BN xơ gan (224,6 so với 12,4 ng/mL, $p < 0,001$). Ngược lại, bilirubin toàn phần trung vị cao hơn ở nhóm BN xơ gan (35,2 so với 28,5 $\mu\text{mol/L}$, $p = 0,010$). Số lượng tiểu cầu ở nhóm BN xơ gan thấp hơn so với nhóm BN UTBMTBG (98 so với 165 G/L, $p < 0,001$).

Bảng 3. Giá trị nồng độ PCSK9 huyết tương trong phân biệt xơ gan và UTBMTBG.

Chỉ số	Giá trị
AUC (95%CI)	0,78 (0,70 - 0,86)
Điểm cắt tối ưu (ng/mL)	140
Độ nhạy (%)	72,0
Độ đặc hiệu (%)	74,0
PPV (%)	73,5
NPV (%)	72,6

(PPV: Giá trị tiên đoán dương; NPV: Giá trị tiên đoán âm)



Biểu đồ 1. Đường cong ROC của Nồng độ PCSK9 huyết tương trong chẩn đoán UTBMTBG so với xơ gan.

Nồng độ PCSK9 huyết tương có khả năng phân biệt mức độ trung bình giữa UTBMTBG và xơ gan, với diện tích dưới đường cong (AUC) đạt 0,78 (95%CI: 0,70 - 0,86). Tại điểm cắt tối ưu 140 ng/mL, độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 72,0% và 74,0%. Giá trị dự đoán dương và giá trị dự đoán âm tương ứng là 73,5% và 72,6%.

Bảng 4. Tương quan giữa nồng độ PCSK9 huyết tương và một số chỉ số sinh học.

Biến số	Hệ số tương quan (r)	p
AFP	+0,46	< 0,001
Tiểu cầu	+0,38	0,002
Bilirubin toàn phần	-0,41	< 0,001

(r: Hệ số tương quan Spearman)

Nồng độ PCSK9 huyết tương có mối tương quan thuận mức độ trung bình với AFP ($r = 0,46$; $p < 0,001$) và tương quan thuận mức độ yếu với số lượng tiểu cầu ($r = 0,38$; $p = 0,002$), đồng thời tương quan nghịch với bilirubin toàn phần ($r = -0,41$; $p < 0,001$).

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, mặc dù tuổi trung bình của nhóm BN UTBMTBG cao hơn nhóm BN xơ gan với sự khác biệt nhỏ về mặt thống kê ($61,4 \pm 8,7$ so với $57,6 \pm 9,4$ tuổi; $p = 0,04$) nhưng sự chênh lệch này không có ý nghĩa lâm sàng và phân bố nhóm tuổi giữa hai nhóm là tương đồng. Do đó, yếu tố tuổi ít có khả năng ảnh hưởng đến sự khác biệt nồng độ PCSK9 huyết tương giữa hai nhóm. Về giới tính, cả hai nhóm đều có tỷ lệ nam giới chiếm ưu thế ($> 70\%$), phù hợp với xu hướng chung trong nhiều nghiên cứu dịch tễ trước đây, với nam giới có nguy cơ mắc UTBMTBG cao gấp 2 - 4 lần so với nữ giới [1, 2].

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy nồng độ PCSK9 huyết tương ở nhóm BN UTBMTBG cao hơn rõ rệt so với nhóm BN xơ gan ($176,2$ so với $102,5$ ng/mL; $p < 0,001$). Điều này tương đồng với giả thuyết nồng độ PCSK9 huyết tương không chỉ tham gia vào chuyển hóa lipid mà còn liên quan đến cơ chế sinh ung thư. Một số nghiên cứu quốc tế cũng ghi nhận tình trạng tăng nồng độ PCSK9 huyết tương ở BN UTBMTBG được cho là có vai trò trong thích nghi chuyển hóa và né tránh miễn dịch của tế bào ung thư [6, 7]. Ngược lại, ở nhóm BN xơ gan, nồng độ PCSK9 huyết tương giảm có thể phản ánh mức độ suy giảm chức năng gan, tương tự kết quả nghiên cứu của Rashid và CS [6]. Ngoài nồng độ PCSK9, kết quả

bảng 2 còn cho thấy AFP tăng rõ rệt ở nhóm UTBMTBG so với nhóm xơ gan ($224,6$ so với $12,4$ ng/mL; $p < 0,001$), khẳng định vai trò kinh điển của AFP trong chẩn đoán UTBMTBG, mặc dù vẫn còn hạn chế về độ nhạy và độ đặc hiệu ở giai đoạn sớm [4]. Bilirubin toàn phần cao hơn ở nhóm BN xơ gan ($35,2$ so với $28,5$ $\mu\text{mol/L}$; $p = 0,010$), phản ánh tình trạng suy giảm chức năng gan đặc trưng của xơ gan tiến triển. Trong khi đó, số lượng tiểu cầu thấp hơn rõ rệt ở nhóm BN xơ gan (98 so với 165 G/L; $p < 0,001$), phù hợp với biến chứng giảm tiểu cầu do tăng áp lực tĩnh mạch cửa và cường lách thường gặp ở nhóm BN xơ gan.

Đường cong ROC cho thấy nồng độ PCSK9 huyết tương có khả năng phân biệt UTBMTBG và xơ gan với $\text{AUC} = 0,78$ ($95\%\text{CI}$: $0,70 - 0,86$). Trong phạm vi nghiên cứu này, giá trị chẩn đoán của nồng độ PCSK9 huyết tương khá tốt khi so sánh với AFP, một dấu ấn sinh học thường được sử dụng trong thực hành lâm sàng, mặc dù AFP đơn thuần vẫn còn hạn chế về độ nhạy và độ đặc hiệu, đặc biệt trong giai đoạn sớm của UTBMTBG [4]. Do đó, nồng độ PCSK9 huyết tương có thể đóng vai trò bổ sung trong sàng lọc và chẩn đoán sớm UTBMTBG trên nền xơ gan.

Ngoài ra, khi phân tích mối tương quan cho thấy nồng độ PCSK9 huyết tương tương quan thuận mức độ trung bình với AFP ($r = 0,46$; $p < 0,001$) và

tương quan thuận mức độ yếu với số lượng tiểu cầu ($r = 0,38$; $p = 0,002$), đồng thời tương quan nghịch với bilirubin toàn phần ($r = -0,41$; $p < 0,001$). Các kết quả này gợi ý nồng độ PCSK9 huyết tương phản ánh tình trạng khối u và chịu ảnh hưởng của chức năng gan. Điều này có thể giải thích lý do nồng độ PCSK9 huyết tương thường giảm ở BN xơ gan nặng, trong khi ở BN UTBMTBG, quá trình sinh ung thư kích hoạt các cơ chế tăng biểu hiện nồng độ PCSK9.

Nghiên cứu của chúng tôi còn tồn tại một số hạn chế. Thứ nhất, cỡ mẫu nghiên cứu còn khiêm tốn và chỉ thực hiện tại một trung tâm, do đó cần có thêm các nghiên cứu đa trung tâm với số lượng BN lớn hơn để khẳng định giá trị chẩn đoán của nồng độ PCSK9 huyết tương. Thứ hai, đây là thiết kế nghiên cứu cắt ngang, chưa cho phép xác định vai trò tiên lượng lâu dài cũng như khả năng dự báo tiến triển của nồng độ PCSK9 huyết tương từ xơ gan sang UTBMTBG. Tuy nhiên, kết quả bước đầu này góp phần khẳng định tiềm năng ứng dụng của nồng độ PCSK9 huyết tương như một dấu ấn sinh học hỗ trợ trong thực hành lâm sàng.

KẾT LUẬN

Nồng độ PCSK9 huyết tương ở BN UTBMTBG cao hơn rõ rệt so với BN xơ gan và có giá trị phân biệt hai nhóm với $AUC = 0,78$; điểm cắt 140 ng/mL cho độ

nhạy đạt 72% và độ đặc hiệu đạt 74%. Nồng độ PCSK9 huyết tương có mối tương quan thuận với AFP và tiểu cầu, đồng thời tương quan nghịch với bilirubin toàn phần. Kết quả này gợi ý nồng độ PCSK9 huyết tương là dấu ấn sinh học tiềm năng hỗ trợ sàng lọc và phát hiện sớm UTBMTBG trên nền xơ gan. Việc ứng dụng nồng độ PCSK9 huyết tương kết hợp với các chỉ số truyền thống có thể nâng cao hiệu quả phát hiện UTBMTBG trong thực hành lâm sàng. Cần có thêm các nghiên cứu đa trung tâm, cỡ mẫu lớn và theo dõi dọc để đánh giá giá trị tiên lượng cũng như khả năng ứng dụng nồng độ PCSK9 huyết tương trong quản lý BN xơ gan và BN UTBMTBG.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3):209-249.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Asia: GLOBOCAN 2020 estimates. *Lancet Oncol.* 2021; 22(7):e368-e378.
3. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 380(15): 1450-1462.

4. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 Practice Guidance by the AASLD. *Hepatology*. 2018; 68(2):723-750.
5. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003; 34(2):154-156.
6. Rashid S, Curtis DE, Garuti R, Anderson NN, Bashmakov Y, Ho YK, et al. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking PCSK9. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(15):5374-5379.
7. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao W, Wu J, Xu J, et al. PCSK9 promotes hepatocellular carcinoma cell growth by activating PI3K/AKT pathway via LDLR-independent mechanisms. *Cancer Lett*. 2019; 449:66-77.