

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.01.041

· 专论与综述 ·

脂滴:与肿瘤发展密切相关的特殊细胞器*

詹晓曼 刘 阳 袁胜涛 孙 立[△]

(中国药科大学新药筛选中心 江苏 南京 210009)

摘要:脂滴(Lipid droplet, LD)存在于从酵母菌到人类的大多数细胞中,是储存中性脂的主要场所。近年来提出脂滴是一种高度活跃的细胞脂类代谢细胞器,是脂质代谢、转运以及信号传递的主要调控因子。脂滴作为脂质中心,可以参与细胞内的脂质合成与代谢,其代谢与肿瘤密切联系在一起,并在各种肿瘤细胞中大量积累。本文从脂滴的生物发生、结构和功能等方面进行了详细的描述,进一步探讨了脂滴在不同类型肿瘤发展过程中的作用,以期对肿瘤的临床诊疗提供依据。

关键词:脂滴;细胞器;结肠癌;胶质母细胞瘤

中图分类号:R730.231;R730.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)01-187-04

Lipid Droplet: a Special Organelle Associate with the Development of Tumors*

ZHAN Xiao-man, LIU Yang, YUAN Sheng-tao, SUN Li[△]

(New drug screening of China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, 210009, China)

ABSTRACT: Lipid droplets (LDs) are found in most cells from yeasts to humans and the main storage sites for neutral lipids. In recent years, lipid droplets have been proposed as a highly active organelle of lipid metabolism, which are the main regulator of lipid metabolism, transport and signal transduction. As a lipid center, lipid droplets can participate in intracellular lipid synthesis and metabolism. Their metabolism is closely related to tumors. It has been found that lipid droplets accumulate in a large number of tumors. In this review, the biogenesis, structure and function of lipid droplets are described in detail, and the role of lipid droplets in the development of different types of tumors is further discussed in order to provide new directions and ideas for the treatment of tumors.

Key words: Lipid droplet; Organelle; Colon cancer; Glioblastoma

Chinese Library Classification(CLC): R730.231; R730.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)01-187-04

前言

肿瘤细胞不同于正常细胞,它们有很强的适应外界不良环境的能力,增殖速度也比正常细胞快。目前很多研究表明脂肪代谢与肿瘤的发生发展有着一定的关系,其中脂肪酸代谢可以维持恶性肿瘤的微环境,通常情况下我们认为促进肿瘤细胞生存的主要方式就是体内的甘油三酯分解为脂肪酸,脂肪酸再进一步水解产生 ATP,通过把游离的脂肪酸以脂滴的形式储存起来的方式也能够抑制肿瘤细胞的增殖,因此脂滴的代谢与肿瘤的发展也是密不可分的。

脂滴是一种高度活跃的动态的细胞器,在所有类型的细胞和组织中都能发现脂滴的存在。脂滴在脂质的吸收、分布和消耗管理中起着关键作用^[1]。目前发现减少脂肪酸的合成和释放或者增加脂肪酸的氧化都会使肿瘤细胞的功能减退,从而抑制肿瘤的增殖。游离或者多余的脂肪酸能以脂滴的形式储存起来,因此脂滴的代谢与肿瘤的发展存在一定的联系^[2]。本文将详

细介绍脂滴在结直肠癌、胶质母细胞瘤等发展过程中的作用和影响,以期对肿瘤的临床治疗提供新的思路和方法。

1 脂滴

1.1 脂滴的分布和结构

多年来我们一直认为脂滴仅仅用于脂质的储存,但是近年来发现脂滴是细胞内高度活跃的动态细胞器。它们的直径在非脂肪细胞中通常为 0.1-5 μm,但在白色脂肪细胞中它们可以达到 100 μm 以上^[3]。脂滴与许多代谢性疾病以及癌症的研究进展有关,受到了越来越广泛的关注^[4]。

肝脏中可发现脂滴的存在,肝脏中的脂滴储存脂质的能力很强^[5],在人体内如果产生了脂滴的异常积累则会导致脂肪肝变性。脂滴同样存在于小肠,在肠上皮细胞中是一种活跃而突出的细胞器,大部分甘油三酯经肠道可被吸收从而导致肠细胞中的脂滴快速形成^[6]。卵黄囊中也发现了脂滴的存在,与肠细胞及肝细胞相同,卵黄囊中也存在脂滴摄取储存脂质的过程^[7]。骨

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81872892)

作者简介:詹晓曼(1996-),硕士研究生,研究方向:肿瘤药理学,电话:19850855210, E-mail: 1821071005@stu.cpu.edu.cn

[△] 通讯作者:孙立,女,副研究员, E-mail: sunli@cpu.edu.cn

(收稿日期:2019-03-31 接受日期:2019-04-25)

骨骼中富含脂滴,骨骼肌内脂质动员和代谢与脂滴的功能密切相关^[8],在氧化性肌肉中脂滴通常与线粒体相互接近。此外,肾上腺皮质、睾丸间质细胞、卵母细胞、巨噬细胞等也存在丰富的脂滴^[7],发挥着储存及转移脂质等作用。

一般认为脂滴的核心是由中性脂质组成的,周围包裹着一层磷脂及多种蛋白质^[49,10]。脂滴的核心中甘油三酯和胆固醇酯以一定的比例共存^[3]。脂滴与其他的细胞器不同,其周围的磷脂层将脂滴与细胞质分隔开^[11]。脂滴的磷脂层是由上百种磷脂分子组成的,脂滴的磷脂包括磷脂酰胆碱(Phosphatidyl Choline, PC),磷脂酰乙醇胺(Phosphatidyl Ethanolamine, PE),磷脂酰肌醇,溶血磷脂酰胆碱(Lyso PC)和溶血磷脂酰乙醇胺(Lyso PE),其中最多的是磷脂酰胆碱^[12]。蛋白质通常嵌入或附着于脂滴表面,这些蛋白质能够起到控制脂质合成的作用。相关研究已经发现最主要的脂滴相关蛋白是 PAT 蛋白, PAT 蛋白以 Perkippin, ADRP 和 TIP47 命名, S3-12 和 MLDP/OX-PAT/PAT-1 也属于该家族^[13]。Perilipin 是 PAT 家族中最重要成员,是脂肪细胞脂滴表面上最丰富的蛋白质。Caveolins 也是脂滴表面的主要蛋白质之一,它们可以聚集在脂滴的表面,主要包括 Caveolins1、2、3 这三种亚型^[10]。除了 PAT 蛋白和 Caveolin 之外,脂滴表面还存在多种其他类型的蛋白,包括与脂质代谢相关的许多酶以及参与信号传导、细胞骨架蛋白和分子伴侣相关的蛋白质等^[4,14]。

1.2 脂滴的功能

脂滴基本的功能就是储存脂质,脂质储存对于细胞防御有着重要的作用。存储在脂滴中的脂质被水解且可以用于 β -氧化、膜合成、蛋白质修饰和信号分子和其他脂质产物的产生。ADRP 蛋白的过表达会增加 LDs 中脂质的存储,ADRP 的表达缺失或过表达分别增加或减少微粒体甘油三酯的含量,说明 ADRP 不仅保护脂质不受脂肪酶的影响,而且还与脂滴形成过程密切相关。脂滴也与甘油三酯的代谢有着密切的关系,脂质代谢的途径中有多种酶的参与,其中激素敏感性脂肪酶(Hormone-sensitive triglyceride lipase, HSL)最早发现的参与脂质代谢的酶,紧接着发现甘油三酯脂肪酶(ATGL)也参与了脂质的代谢^[15],这些均表明脂滴与甘油三酯的降解密切相关。脂滴在一定程度上也参与了甘油三酯的合成。脂滴除了与脂质相关的功能如储存、合成及降解脂质之外还有许多别的功能,比如脂滴也可以参与花生四烯酸的代谢。

1.3 脂滴与其他细胞器的相互作用

作为一种细胞内高度活跃的动态细胞器,脂滴可以与内质网、核内体、线粒体和过氧化物酶体等多种细胞器发生相互作用。

脂滴与内质网的相互作用。研究者通过电镜观察到了从酵母到哺乳动物的脂滴与内质网的相互作用。Rab18 介导脂滴和内质网(ER)之间的相互作用^[16], Rab18 是脂滴的成分之一, Rab18 的 GTP/GDP 状态调节了两个细胞器之间的相互作用^[17],这也证明了脂滴和内质网两种细胞器之间的相互作用。Rab18 的过表达也会导致脂滴与内质网膜的紧密结合^[18]。在类固醇生成细胞中,脂滴与内质网的相互作用可能在类固醇激素的合成或分解代谢中起一定的作用。

脂滴与线粒体的相互作用。为了在运动等情况下进行脂质

快速运输,脂滴通常与线粒体直接接触。在对小鼠和大鼠的脂肪细胞、肝细胞、泌乳细胞的研究中已经发现脂滴和线粒体之间存在相互作用。Caveolae 蛋白和 Caveolin-1 能够维持脂滴与线粒体的相互作用^[19]。脂滴和线粒体可以协同作用于骨骼肌细胞,在骨骼肌细胞中,大多数脂质被用于产生能量,当能量需求增加时,这种相互作用就会增强^[18]。

脂滴与核内体的相互作用。一些研究发现脂滴与核内体的相互作用是正常细胞膜交通的一个重要方面^[20], Rab GTP 酶参与调控脂滴与核内体的相互作用, Rab5 以及 Rab 家族的其他成员也可以调节脂滴和核内体的相互作用^[18,19]。脂滴还能够与过氧化物酶体、核糖体等其它的细胞器发生相互作用。

2 脂滴与肿瘤

脂滴在细胞内主要参与脂质的储存、合成与代谢,在调节细胞内脂质和能量代谢中起着核心作用,许多代谢性疾病的特征是脂滴中脂质含量过高。因此,脂滴与动脉粥样硬化、糖尿病及肥胖等^[14]多种疾病都有一定的关联,在这些疾病中,脂质的含量可能会超过细胞储存以及缓冲毒性的能力。而脂滴在白细胞、上皮细胞、肝细胞和其他非脂肪细胞中的积累是感染性和其他炎症条件下疾病的常见表现^[21]。近年来,越来越多的研究发现脂滴与肿瘤的发展也有着密切的联系。在一些肿瘤细胞中,脂滴的数量增加了几倍,脂滴的大小也发生了相应的变化。

2.1 脂滴与结肠癌

结肠癌(Colorectal cancer, CR)是最常见的肿瘤之一, CR 通常起源于 CR 隐窝底部的单个肠干细胞或祖细胞的克隆扩增^[19],该细胞发生遗传或表观遗传改变导致结直肠癌的发生。之前已有报道证明,转录因子 FOXO3 的下调与抑制蛋白去乙酰化酶 SIRT6 相关,随着脂滴蛋白 Perilipin 2 的上调细胞内脂滴的水平也增加。而脂滴水平的增加与结肠癌的发展密切相关。Luca Tirinato 等人^[22]采用拉曼光谱、荧光显微镜、流式细胞术等方法,发现结直肠癌的癌细胞与正常上皮细胞相比,脂质含量明显升高,而升高的最主要原因是脂滴的表达增加,脂滴在结肠癌中是过表达的。花生四烯酸(AA)的代谢与慢性炎症组织环境的生成直接相关,而慢性炎症组织环境可能促进癌变。结肠癌细胞中的脂滴可以促进 AA 的代谢过程,从而促进了结肠癌的发展^[23]。LDs 除了在类二十碳五烯类化合物的生成过程中起作用外,还构成了多个信号相关蛋白位点,脂滴的这一作用超越了花生四烯酸的代谢。事实上,在结肠癌的发生和转移中发挥重要作用的蛋白质以及被确认为潜在的结肠癌生物标志物,包括 PI3K、ERK2、p38、PKC、Caveolin 和 ADRP,都被证明在 LDs 中是存在的^[22]。结肠癌中脂滴是过表达的,脂滴内储存的脂质等可以不断地为结肠癌细胞的增殖和转移提供充足的能量^[24],这在一定程度上也促进了结肠癌的发展。因此,脂滴与结肠癌的发展之间存在密不可分的关联。

目前已有的研究表明脂滴是结肠癌细胞在肿瘤进展过程中支持其能量需求的储存库。此外,有研究发现金雀异黄素(Genistein)和大豆苷元(Daidzein)通过下调脂滴相关蛋白、Perilipin-1 和 ADRP 的表达抑制脂滴的积累^[25]。此外, GEN 和 DAI 诱导 caspase-8 表达,抑制 PI3K 活性,导致 FOXO3 水平升高,最终导致结肠癌细胞凋亡^[25]。

2.2 脂滴与胶质母细胞瘤

胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM)是成人中枢系统最常见、最致命的原发性恶性肿瘤。恶性胶质瘤是最难治的癌症之一^[26],在经过外科手术及放化疗同步辅助治疗之后,生存时间也仅为十几个月。GBM 治疗过程中最大的挑战是肿瘤细胞对治疗的抵抗能力不断增强,导致肿瘤复发。

Geng, F 在研究中^[27]使用电子显微镜和荧光成像发现 GBM 患者的肿瘤组织内存在大量的脂滴。GBM 是一种代谢活跃的肿瘤,表现为糖酵解增强、脂肪生成和 LDL 胆固醇吸收的增强,这些途径提高肿瘤细胞的脂质水平,促进肿瘤的快速生长,而 GBM 的细胞可能将多余的脂肪酸和胆固醇储存在 LDs 中^[28],有利于促进肿瘤的发展。研究发现抑制 SREBP-1 可以调控脂肪的生成从而抑制 GBM 的发展,但是到目前为止,临床上有效的 SREBP-1 抑制剂尚未开发成功。而 Geng, F 等人的研究表明,通过 SOAT1 抑制,迫使胆固醇在内质网中累积,达到了与直接 SREBP-1 抑制相同的目的。通过靶向 SOAT1 抑制胆固醇酯化从而阻断脂滴的形成可以达到抑制肿瘤生长的目的^[28]。包括 GBM 在内的各种肿瘤细胞动员利用脂滴中的脂质可以促进肿瘤的生长,因此脂滴与 GBM 的发展时密切相关的。脂滴仅存在于胶质母细胞瘤的细胞中,并不出现在正常的脑组织中,这提示我们脂滴可能成为胶质母细胞瘤诊断的标志物。

2.3 脂滴与其他肿瘤

胰腺是位于胃后方的一个腺体器官,当胰腺细胞的增殖失控并开始形成肿块时,就会发生胰腺癌。人们逐渐认识到,异常脂质合成和重新编程的脂质代谢都与包括胰腺癌在内的多种肿瘤的发展都有关,脂质可以充分促进胰腺癌细胞系的增殖^[29]。很多研究已经证明胆固醇的积累与胰腺癌也存在一定的关系^[30],在胰腺癌患者的癌细胞中能够观察到胆固醇酯的异常积累,J Li 的研究发现在细胞内,多余的游离胆固醇在 ACAT1 的介导下被酯化,以胆固醇酯(CE)的形式储存在脂滴(LDs)中。而 ACAT1 除了存在于内质网上,也存在于脂滴中^[31,32]。这些均表明脂滴对胰腺癌的发展和转移中的作用不容小觑。辛伐他汀能够增加胰腺癌细胞内脂滴的积累,表明他汀类药物对胰腺癌可能有一定的治疗作用^[33]。乳腺癌是目前女性群体中最常见的恶性肿瘤。Abramczyk, H 的研究结果表明,活体非恶性 MCF10A 乳腺细胞中细胞质脂滴的数量比轻度恶性乳腺细胞(MCF7)低约 2 倍,比高度恶性乳腺细胞(MDA-MB-231)低约 4 倍,说明乳腺细胞中脂滴数量的增加可能与癌组织中脂质合成的增加密切相关^[34],脂滴数目增加会增加乳腺癌的侵袭性,这也证明了脂滴与乳腺癌的发展密切相关。此外,脂滴与宫颈癌、卵巢癌的发展也可能存在一定的关系,目前大量研究正在进行。

3 脂滴作为疾病标志物和治疗靶点的潜力

脂滴可能作为细胞内信号传递的特殊部位,参与炎症过程、感染及动脉粥样硬化和肿瘤的发展。各项试验已经发现在肿瘤组织和细胞中脂滴的数量明显增加,而脂滴特异性蛋白 ADRP 表达增加,使脂滴和 ADRP 作为生物标志物检测癌症的

的可能性大大增加。在多种类型的肿瘤中都可以发现脂滴的特异性存在,因此脂滴成为很多肿瘤的检测指标^[35],目前也已经证明 ADRP 定量可以成为肾细胞癌和肝细胞癌潜在的诊断和预后生物标志物。

在癌症患者中,肿瘤的存在与脂滴数量的增加密切相关。前列腺癌恶性表型的表达高度依赖脂质代谢,前列腺癌患者体内脂质的水平升高会诱导脂滴的形成,为前列腺癌的发展提供有利的条件^[35]。在卵巢癌细胞中,脂滴的合成增加可以为卵巢癌的发展提供能量来源。除此之外,如前文描述的那样,脂滴在胶质母细胞瘤、结肠癌、胰腺癌及乳腺癌的组织中的含量明显高于癌旁组织,并且在这些肿瘤的发展过程中起着重要的作用,因此脂滴可以作为这些肿瘤诊断时的标志物,也有潜力成为治疗的靶点。

4 小结与展望

脂滴除了具有储存脂质的功能之外,已经证明其与多种代谢性疾病如肥胖、糖尿病和动脉粥样硬化等有一定的关联。近年来对脂滴的研究也越来越多,脂滴与肿瘤之间的关系也吸引了很多研究人员的注意。与其它正常组织相比,脂滴在结肠癌、胶质细胞瘤、乳腺癌等癌组织中是一种特殊的存在,脂滴与肿瘤的发展之间存在密切的联系。随着对脂滴的研究不断深入,我们应该大力寻找抑制脂滴形成和影响其功能的药物,脂滴作为治疗靶点将为肿瘤治疗药物的研究提供新的方向,也将为肿瘤的治疗提供参考依据。

参考文献(References)

- [1] Petan T, Jarc E, Jusovič M. Lipid droplets in cancer: guardians of fat in a stressful world[J]. *Molecules*, 2018, 23(8): 1941
- [2] 梁蓓蓓, 薛邦德, 刘菁, 等. 脂肪代谢与肿瘤[J]. *肿瘤防治研究*, 2016, (6): 531-533
- [3] Fujimoto T, Parton RG. Not just fat: the structure and function of the lipid droplet [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2011, 3 (3)
- [4] Yang L, Ding Y, Chen Y, et al. The proteomics of lipid droplets: structure, dynamics, and functions of the organelle conserved from bacteria to humans [J]. *Journal of Lipid Research*, 2012, 53 (7): 1245-1253
- [5] Schulze RJ, Drizyte K, Casey CA, et al. Hepatic lipophagy: new insights into autophagic catabolism of lipid droplets in the liver[J]. *Hepatol Commun*, 2017, 1(5): 359-369
- [6] Beilstein F, Carrière V, Leturque A, et al. Characteristics and functions of lipid droplets and associated proteins in enterocytes [J]. *Experimental Cell Research*, 2016, 340(2): 172-179
- [7] Walther TC, Jr FR. Lipid droplets and cellular lipid metabolism[J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2012, 81(1): 687-714
- [8] Morales PE, Bucarey JL, Espinosa A. Muscle lipid metabolism: role of lipid droplets and perilipins [J]. *Journal of Diabetes Research*, 2017, 1-10
- [9] Arrese EL, Saudale FZ, Soulages JL. Lipid droplets as signaling platforms linking metabolic and cellular functions [J]. *Lipid Insights*, 2014, 7(7): 7-16
- [10] Pezeshk IW, Chevrot G, Khandelia H. The role of Caveolin-1 in lipid

- droplets and their biogenesis [J]. *Chemistry and Physics of Lipids*, 2018, 211: 93-99
- [11] Wang H, Airola MV, Reue K. How lipid droplets "TAG" along: glycerolipid synthetic enzymes and lipid storage [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2017, 1862(10): 1131-1145
- [12] Penno A, Hackenbroich G, Thiele C. Phospholipids and lipid droplets [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2013, 1831(3): 589-594
- [13] Sztalryd C, Brasaemle DL. The perilipin family of lipid droplet proteins: gatekeepers of intracellular lipolysis [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2017, 1862(10): 1221-1232
- [14] Onal G, Kutlu O, Gozuacik D, et al. Lipid droplets in health and disease[J]. *Lipids in Health & Disease*, 2017, 16(1): 128
- [15] Vanni S. Intracellular lipid droplets: from structure to function[J]. *Lipid Insights*, 2017, 10: 117863531774551
- [16] Suzuki M. Regulation of lipid metabolism via a connection between the endoplasmic reticulum and lipid droplets [J]. *Anatomical Science International*, 2017, 92(1): 50-54
- [17] Zappa, Francesca, Venditti, et al. TRAPPING Rab18 in lipid droplets [J]. *The EMBO Journal*, 2017, 36(4): 394-396
- [18] Zehmer JK, Huang Y, Peng G, et al. A role for lipid droplets in inter-membrane lipid traffic[J]. *Proteomics*, 2009, 9(4): 914-921
- [19] Schwitalla S, Fingerle AA, Cammareri P, et al. Intestinal tumorigenesis initiated by dedifferentiation and acquisition of stem-cell-like properties[J]. *Cell*, 2014, 152(2): 25-38
- [20] Liu P, Bartz R, Zehmer JK, et al. Rab-regulated interaction of early endosomes with lipid droplets [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 2007, 1773(6): 784-793
- [21] Patricia T, Bozza, João PB, et al. Lipid droplets in inflammation and cancer [J]. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2010, 82(4-6): 243-250
- [22] Tirinato L, Liberale C, Di FS, et al. Lipid droplets: a new player in colorectal cancer stem cells unveiled by spectroscopic imaging[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(1): 35-44
- [23] Accioly MT, Pacheco P, Maya-Monteiro CM, et al. Lipid bodies are reservoirs of cyclooxygenase-2 and sites of prostaglandin-E2 synthesis in colon cancer cells [J]. *Cancer Research*, 2008, 68 (6): 1732-1740
- [24] Francescangeli F, Patrizii M, Signore M, et al. Proliferation state and polo-like kinase1 dependence of tumorigenic colon cancer cells[J]. *Stem Cells*, 2012, 30(9): 1819-1830
- [25] Liang YS, Qi WT, Guo W, et al. Genistein and daidzein induce apoptosis of colon cancer cells by inhibiting the accumulation of lipid droplets[J]. *Food Nutr Res*, 2018, 62
- [26] Guo D, Bell EH, Chakravarti A. Lipid metabolism emerges as a promising target for malignant glioma therapy [J]. *CNS Oncol*, 2013, 2(3): 289-299
- [27] Geng F, Guo D. Lipid droplets, potential biomarker and metabolic target in glioblastoma[J]. *Intern Med Rev (Wash D C)*, 2017, 3(5)
- [28] Feng G, Xiang C, Wu X, et al. Inhibition of SOAT1 suppresses glioblastoma growth via blocking SREBP-1-mediated lipogenesis[J]. *Clinical Cancer Research*, 2017, 22(21): 5337-5348
- [29] Sunami Y, Rebelo A, Kleeff J. Lipid metabolism and lipid droplets in pancreatic cancer and stellate cells[J]. *Cancers*, 2018, 10(1): 3
- [30] Chen H, Qin S, Wang M, et al. Association between cholesterol intake and pancreatic cancer risk: evidence from a meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8243
- [31] Li J, Gu D, Lee SS, et al. Abrogating cholesterol esterification suppresses growth and metastasis of pancreatic cancer [J]. *Oncogene*, 2016, 35(50): 6378-6388
- [32] Sunami Y, Rebelo A, Kleeff J. Lipid metabolism and lipid droplets in pancreatic cancer and stellate cells[J]. *Cancers*, 2018, 10(1): 3
- [33] Gbelcová H, Švédá M, Laubertová L, et al. The effect of simvastatin on lipid droplets accumulation in human embryonic kidney cells and pancreatic cancer cells [J]. *Lipids in Health & Disease*, 2013, 12(1): 126
- [34] Abramczyk H, Surmacki J, Kopeć M, et al. The role of lipid droplets and adipocytes in cancer. Raman imaging of cell cultures: MCF10A, MCF7, and MDA-MB-231 compared to adipocytes in cancerous human breast tissue[J]. *Analyst*, 2015, 140(7): 2224-2235
- [35] Koizume S, Miyagi Y. Lipid droplets: a key cellular organelle associated with cancer cell survival under normoxia and hypoxia[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(9): 1430