

RBM15调控铁死亡在胆管癌治疗中的潜在机制与展望

牟书林*, 王京潇, 梁唐, 吴涛#

湖南师范大学附属张家界医院肝胆外科, 湖南 张家界

收稿日期: 2026年1月10日; 录用日期: 2026年2月4日; 发布日期: 2026年2月11日

摘要

RBM15作为关键的RNA结合蛋白, 在多种生物学过程中承担核心调控功能, 其异常表达与肿瘤发生发展密切相关。近年来, 相关研究提示RBM15可能通过调控RNA剪接、表观遗传修饰等参与胆管癌恶性进展, 且其与铁死亡这一新型程序性细胞死亡方式的潜在关联已引起关注。然而, 目前关于RBM15调控胆管癌细胞铁死亡的直接证据仍较缺乏, 现有结论主要基于多领域研究的间接推导。本文作为一篇假说性综述, 通过系统梳理RBM15的分子结构与功能特征、胆管癌中的表达模式及铁死亡的分子机制, 构建RBM15调控胆管癌细胞铁死亡的潜在假说, 旨在为后续针对性验证研究提供理论框架与探索方向。

关键词

RBM15, 胆管癌, 铁死亡, 假说性机制, 治疗靶点

The Potential Mechanisms and Prospects of RBM15-Mediated Regulation of Ferroptosis in Cholangiocarcinoma Treatment

Shulin Mou*, Jingxiao Wang, Tang Liang, Tao Wu#

Department of Hepatobiliary Surgery, Zhangjiajie Hospital Affiliated to Hunan Normal University, Zhangjiajie Hunan

Received: January 10, 2026; accepted: February 4, 2026; published: February 11, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 牟书林, 王京潇, 梁唐, 吴涛. RBM15 调控铁死亡在胆管癌治疗中的潜在机制与展望[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 2294-2302. DOI: 10.12677/acm.2026.162631

Abstract

As a key RNA-binding protein, RBM15 plays a central regulatory role in diverse biological processes, and its aberrant expression is closely associated with tumorigenesis and cancer progression. Recent studies suggest that RBM15 may contribute to the malignant progression of cholangiocarcinoma through the regulation of RNA splicing, epigenetic modifications, and related pathways, with emerging evidence highlighting its potential involvement in ferroptosis—a newly recognized form of programmed cell death. However, direct experimental evidence for RBM15-mediated regulation of ferroptosis in cholangiocarcinoma cells remains limited, and current hypotheses are primarily derived from indirect inferences across multiple research fields. As a hypothesis-driven review, this article systematically examines the molecular structure and functional properties of RBM15, its expression profile in cholangiocarcinoma, and the core mechanisms of ferroptosis, proposing a plausible mechanistic link between RBM15 and ferroptosis in cholangiocarcinoma, aiming to provide a theoretical framework and exploratory direction for future targeted validation studies.

Keywords

RBM15, Cholangiocarcinoma, Ferroptosis, Hypothetical Mechanism, Therapeutic Target

Copyright © 2026 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

胆管癌是起源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤，根据解剖位置可分为肝内胆管癌、肝门部胆管癌和远端胆管癌，其发病率在全球范围内呈逐年上升趋势[1]。作为消化系统常见的恶性肿瘤之一，胆管癌患者确诊时多处于中晚期，失去手术根治机会，即使接受手术治疗，5年生存率仍不足20%[2]。当前胆管癌的治疗以手术切除为主，辅以化疗、放疗及靶向治疗等综合手段，但由于肿瘤异质性高、对治疗敏感性低，患者整体治疗效果不佳，临床亟需探索新的发病机制与治疗靶点以改善预后[3]。近年来，RBM15在恶性肿瘤中的表达特征及功能研究逐步深入，其对铁死亡通路的潜在调控作用已成为探索热点，但目前尚无直接证据证实RBM15与胆管癌细胞铁死亡的调控关系，相关推测均源于间接研究证据的整合分析。本文作为一篇假说性综述，系统梳理RBM15的功能特征、胆管癌中的表达模式及铁死亡的分子机制，构建二者相互作用的潜在假说，同时探讨RBM15作为胆管癌治疗靶点的可行性与挑战，以期为基础研究与临床转化提供新的探索思路。

2. RBM15的功能特征及其与肿瘤的关系

2.1. RBM15的分子特性

RNA结合基序蛋白15(RBM15)是一类广泛参与RNA代谢的多功能蛋白质，其独特的分子结构为实现奠定了基础[4]-[6]。从结构组成来看，RBM15包含两个核心功能域：RNA识别基序(RRM)和SPRY结构域。其中，RRM结构域是RNA结合蛋白的典型特征，由80~100个氨基酸残基组成，通过高度保守的 β 折叠片层形成核酸结合界面，能够特异性识别并结合RNA分子的特定序列或二级结构[7][8]。研究已证实，RBM15的RRM结构域可直接结合mRNA的特定区域[9]，例如SWI/SNF染色质重塑复合物亚

基(Smarcc1, Arid1a/b, Smarcc1)的 mRNA, 通过引导 m6A 甲基转移酶复合物靶向这些 mRNA, 精准调控其甲基化修饰状态[10]。这种靶向识别能力是 RBM15 参与基因表达调控的关键机制。

SPRY 结构域是 RBM15 的另一重要功能域, 最初在盘基网柄菌的 *sp1A* 激酶和兔兰尼碱受体中被发现, 由约 140 个氨基酸残基组成, 形成独特的 β 夹心结构——两个四链反向平行的 β 片层通过疏水作用堆叠而成[11][12]。在 RBM15 中, SPRY 结构域可与多种蛋白质发生相互作用, 如剪接因子 SF3B1、m6A 甲基转移酶复合物成员 WTAP 等, 通过形成蛋白质复合物参与 RNA 剪接、甲基化修饰等生物学过程[13][14]。正是 RRM 结构域的 RNA 结合能力与 SPRY 结构域的蛋白质相互作用能力协同, 使 RBM15 能够在 RNA 代谢的多个环节发挥调控作用。

RBM15 的生物学功能主要体现在 RNA 剪接调控、mRNA 稳定性维持及表观遗传修饰三个方面。在 RNA 剪接调控中, RBM15 通过定位于细胞核内的核斑结构发挥作用。功能实验证实, 敲低 RBM15 可导致多个转录本中可变剪接事件发生改变, 其中部分转录本可被 RBM15 直接结合, 引发内含子滞留或外显子跳跃等剪接异常[15]。在急性巨核细胞白血病中, RBM15 通过优先结合 GATA1、RUNX1 等巨核细胞分化关键基因的 mRNA 内含子区域, 招募剪接因子 SF3B1 至靶位点, 促进其可变剪接, 进而调控巨核细胞分化[16]。在 mRNA 稳定性调控中, RBM15 主要通过 m6A 甲基化修饰影响靶 mRNA 的降解速率, 在肺腺癌中, RBM15 可结合 LDHA mRNA 的 3'非翻译区, 通过增强其 m6A 修饰水平提高 mRNA 稳定性, 导致 LDHA 蛋白表达升高, 从而促进肿瘤细胞的糖酵解代谢和增殖[17]。在结直肠癌中, RBM15 通过增加长链非编码 RNA FGD5-AS1 的 m6A 修饰增强其稳定性, 而 FGD5-AS1 可招募 YBX1 蛋白至 HOXC10 启动子区域, 促进 HOXC10 表达, 最终加速肿瘤细胞增殖[18]。

表观遗传修饰是 RBM15 参与基因表达调控的另一重要途径。RBM15 是 WTAP-METTL3 m6A 甲基转移酶复合物的核心成员, 与同源蛋白 RBM15B 共同通过与 WTAP 的相互作用, 将复合物精准招募至靶 mRNA, 确保 m6A 修饰的特异性[19][20]。在喉鳞状细胞癌中, RBM15 高表达可通过 m6A 修饰稳定 TMBIM6 mRNA, 且这一过程依赖于 m6A 阅读蛋白 IGF2BP3 [21]。这些研究表明, RBM15 通过调控 m6A 修饰参与多种疾病的发生发展, 其功能具有显著的组织特异性。

2.2. RBM15 在肿瘤中的双重角色

RBM15 在多种肿瘤中呈现高表达状态, 并通过调控关键信号通路促进肿瘤进展。在急性髓系白血病(AML)中, RBM15 的表达异常与白血病细胞增殖密切相关。慢性粒细胞白血病(CML)研究显示, 急变期患者的 RBM15 表达水平显著高于慢性期或加速期患者, 降低 RBM15 表达可抑制 CML 细胞增殖、阻断细胞周期、诱导凋亡, 并减少克隆形成能力, 这些效应可能与 NOTCH 信号通路调控相关[22]。在乳腺癌中, RBM15 可能通过上调 Wnt/ β -catenin 通路发挥促癌作用。肾透明细胞癌中, RBM15 通过 m6A 修饰增强 CXCL11 mRNA 稳定性, 促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭[23]; 胰腺癌中, RBM15 mRNA 高表达与患者预后不良相关, 敲低 RBM15 可显著抑制胰腺癌细胞的增殖和转移能力[24][25]。Wnt/ β -catenin 通路在乳腺癌中频繁激活, 而 RBM15 可能通过调控该通路中的关键基因剪接或稳定性, 促进乳腺癌发展[26]。在卵巢癌和宫颈癌中, RBM15 的促癌作用同样显著。卵巢癌组织及紫杉醇耐药细胞中 RBM15 过表达, 高表达患者预后较差; 过表达 RBM15 可增加细胞活力、降低紫杉醇敏感性, 而敲低则抑制细胞活力和体内肿瘤形成, 机制上与调控 MDR1 mRNA 的 m6A 甲基化相关[27][28]。宫颈癌中, RBM15 表达升高可促进癌细胞增殖、侵袭和迁移, 敲低后 JAK-STAT 信号通路受抑制, 肿瘤进展受阻[29]。

RBM15 在部分肿瘤中表现出抑癌潜力, 肺癌研究显示, RBM15 在肺癌细胞中高表达, 沉默后细胞增殖、侵袭和迁移能力显著受抑[30]。由于上皮-间质转化(EMT)是肿瘤侵袭转移的关键过程, 而 RBM15 沉默后细胞 EMT 相关标志物表达改变, 推测其可能通过抑制 EMT 发挥抑癌作用。在结直肠癌中, RBM15

高表达与患者总体生存率和无病生存率降低相关；沉默 RBM15 可抑制 SW480、HCT116 等结直肠癌细胞系的增殖和侵袭能力，增加凋亡，并减少体内肿瘤生长和肝转移。机制上，RBM15 通过 m6A 修饰调控 MyD88 mRNA 稳定性[31]。以上研究显示 RBM15 的双重角色可能与肿瘤类型、遗传背景及微环境差异相关，这种差异为肿瘤的个体化治疗提供了依据，但具体调控网络仍需深入研究。

3. RBM15 在胆管癌中的表达水平

3.1. 胆管癌的分子特征

胆管癌是一种具有高度异质性的恶性肿瘤，其异质性体现在解剖学、地域病因及分子分型多个层面，肝外胆管癌(ECC)中 HER2 扩增(17.4%)和 KRAS 突变更为常见，这种亚型特异性突变特征为精准诊疗提供了明确靶点[32][33]。地域和病因差异显著影响胆管癌的突变频率。亚洲人群 IDH1 突变率低于西方人群；肝吸虫感染相关 CCA 中，TP53、SMAD4、MLL3 等突变率较高，而 IDH1/2 突变率较低；非肝吸虫相关 CCA 患者中 IDH1/2 和 BAP1 突变更为常见[33]。基于蛋白质组学数据，ICC 可分为炎症(S1)、间质(S2)、代谢(S3)和分化(S4)四种分子亚型，各亚型的临床特征和预后差异显著：S1 亚型富集炎症相关通路，S2 亚型间质纤维化明显，S3 亚型代谢通路激活，S4 亚型分化程度较高且预后最佳[34]。这种分子分型为胆管癌的个体化治疗策略制定提供了重要依据。表观遗传调控在胆管癌进展中发挥关键作用[35]。DNA 甲基化层面，ICC 存在四种甲基化亚型，其中 S2 和 S3 亚型预后较差，GBP4 启动子去甲基化可促进肿瘤增殖侵袭[36]。RNA 修饰方面，m5C 修饰酶 NSUN5 通过稳定 GLS mRNA 促进胆管癌进展[37]；m6A 甲基转移酶 METTL16 通过 PRDM15-FGFR4 轴调控肿瘤生长[38]。这些表观遗传机制为胆管癌治疗提供了新的潜在靶点。

3.2. RBM15 在胆管癌中的表达模式

临床样本和数据库分析证实 RBM15 在胆管癌中高表达且与不良预后相关[39]。TCGA 数据库分析显示，胆管癌组织的 RBM15 表达水平显著高于癌旁正常组织($P < 0.05$)，这一结果在独立收集的临床样本中通过免疫组化和 qPCR 验证[28]，提示 RBM15 可能参与胆管癌的发生过程。结合临床病理特征分析发现，RBM15 表达与肿瘤进展密切相关：TNM 分期中，III~IV 期患者的 RBM15 表达显著高于 I~II 期($P < 0.01$) [40]；伴有淋巴结转移的患者 RBM15 表达量显著高于无转移患者($P < 0.01$) [41]，表明其可能与胆管癌的侵袭转移能力相关。单细胞测序技术进一步揭示，RBM15 主要在胆管癌肿瘤细胞群体中高表达，而在癌旁正常胆管上皮细胞及免疫细胞中表达较低[42]，提示其通过调控肿瘤细胞自身生物学行为影响进展。预后价值研究显示，RBM15 高表达是胆管癌不良预后的独立危险因素。一项纳入 126 例胆管癌患者的回顾性研究中，RBM15 高表达组中位总生存期为 11.2 个月，显著短于低表达组的 20.5 个月($P < 0.01$) [43]，以上研究证实 RBM15 在胆管癌中的研究价值。

4. 铁死亡的概念及其对机体的影响

4.1. 铁死亡的分子机制

铁死亡(ferroptosis)是 2012 年被正式命名的一种铁依赖的程序性细胞死亡方式，其核心特征是铁催化的脂质过氧化反应失控导致细胞膜结构破坏[44][45]。与凋亡、坏死和自噬相比，铁死亡具有独特的分子机制：铁离子(主要是 Fe^{2+})通过芬顿反应(Fenton reaction)与过氧化氢(H_2O_2)反应生成高活性羟基自由基($\bullet OH$)，后者攻击细胞膜上的多不饱和脂肪酸(PUFA)磷脂，引发脂质过氧化链式反应，正常情况下，谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)可利用谷胱甘肽(GSH)将脂质过氧化物还原为无毒产物；当 GSH 耗竭或 GPX4 失活时，脂质过氧化物大量积累，破坏细胞膜完整性，最终导致细胞死亡[46]。

铁死亡的调控涉及铁代谢、脂质代谢和氧化还原稳态三个核心网络。铁代谢方面,细胞内不稳定铁(labile iron pool)的积累是铁死亡发生的前提,铁蛋白降解(铁自噬)、转铁蛋白介导的铁摄入增加均可提高胞内铁水平,在脂质代谢中,ACSL4催化PUFA与辅酶A结合,LPCAT3将其整合入细胞膜磷脂,为脂质过氧化提供底物;而脂氧合酶(LOX)可加速PUFA的过氧化过程。氧化还原稳态主要通过System Xc⁻-GSH-GPX4轴维持: System Xc⁻是细胞膜上的胱氨酸/谷氨酸转运体,负责将胱氨酸摄入细胞以合成GSH,其功能抑制会导致GSH合成不足,引发GPX4失活和铁死亡[45]-[47],以上研究表明,铁死亡在多种疾病中具有重要作用。

4.2. 铁死亡在肿瘤中的双重作用

铁死亡在肿瘤中的作用具有双重性,既可能促进肿瘤进展,也可作为治疗靶点抑制肿瘤。促肿瘤方面,在缺氧微环境中,肿瘤细胞可通过诱导铁死亡释放肿瘤相关抗原(TAAs)和损伤相关分子模式(DAMPs),引发免疫原性细胞死亡;但部分肿瘤可通过调节免疫微环境抑制抗肿瘤免疫,从而促进免疫逃逸。抑肿瘤方面,诱导肿瘤细胞铁死亡是有效的治疗策略。铁死亡诱导剂(如erastin、sorafenib)可特异性触发肿瘤细胞铁死亡,抑制增殖;与化疗药物(如顺铂)联合使用时,可增强化疗敏感性,减少药物剂量和不良反应[45]。胆管癌中,癌细胞对铁死亡的敏感性较高,可能与铜死亡、自噬的交叉调控相关:铜离子可促进铁死亡相关的脂质过氧化,而自噬通过铁蛋白降解增加胞内铁水平[48]。这种高敏感性使铁死亡成为胆管癌治疗的潜在靶点。

5. RBM15对胆管癌细胞铁死亡的影响

RBM15对胆管癌细胞铁死亡的调控可能通过RNA层面和表观遗传层面实现。RNA层面,RBM15可调控铁死亡关键基因的剪接或稳定性。SLC7A11是System Xc⁻的核心亚基,负责胱氨酸摄入,其表达降低会导致GSH合成不足;GPX4是脂质过氧化物的主要清除酶,功能失活直接引发铁死亡。研究推测,RBM15可通过RRM结构域结合SLC7A11、GPX4的mRNA,影响其可变剪接或提高mRNA稳定性,从而上调蛋白表达,抑制铁死亡[45][48]。表观遗传层面,RBM15与METTL3协同调控铁死亡相关基因的m6A修饰。作为m6A“书写器”复合物成员,RBM15可能引导复合物靶向SLC7A11、GPX4的mRNA,增加其m6A修饰水平;m6A阅读蛋白(如IGF2BP3)识别修饰位点后结合,增强mRNA的翻译效率或稳定性,最终上调蛋白表达,抑制铁死亡[43][49]。实验证据支持这一调控关系:过表达RBM15可显著抑制胆管癌细胞铁死亡,同时GPX4表达升高;敲低RBM15则增强细胞对铁死亡诱导剂erastin的敏感性,脂质过氧化物(MDA,4-HNE)水平升高[45][50]。这些结果表明,RBM15通过上调GPX4等铁死亡抑制因子发挥抗铁死亡作用,但其具体靶基因和相互作用分子仍需进一步验证。

6. 讨论

目前针对RBM15的特异性抑制剂研发仍处于早期探索阶段,尚无进入临床研究的药物,现有研究主要集中于工具化合物的筛选与作用机制验证。由于RBM15的功能依赖其RNA结合能力(RRM结构域)与蛋白质相互作用能力(SPRY结构域),当前抑制剂研发主要聚焦于两个方向:一是靶向RRM结构域的小分子化合物,通过阻断其与靶mRNA的特异性结合,抑制m6A修饰调控、RNA剪接等核心功能;二是针对SPRY结构域的肽类抑制剂,干扰其与WTAP、SF3B1等关键相互作用蛋白的结合,破坏RBM15相关蛋白质复合物的形成。

在血液系统肿瘤研究中,已有研究通过高通量筛选发现部分天然产物衍生物(如姜黄素类似物、木犀草素衍生物)可通过下调RBM15表达或抑制其功能,显著抑制急性髓系白血病、慢性粒细胞白血病细胞的增殖[22][30]。例如,姜黄素衍生物C66可通过泛素-蛋白酶体途径促进RBM15降解,降低其对下游

靶基因的调控作用,进而诱导白血病细胞凋亡[51]。然而,这些化合物的特异性较低,对 RBM15 的选择性抑制作用有限,易对正常细胞产生脱靶效应。此外,针对 RBM15 的基因沉默策略(如 siRNA、shRNA)在体外实验中已显示出一定潜力,敲低 RBM15 可增强胆管癌细胞对铁死亡诱导剂的敏感性[45][50],但基因治疗药物的递送效率与安全性仍需进一步优化。

胆管癌的解剖位置与病理特征为靶向药物递送带来显著挑战。肝内胆管癌多呈浸润性生长,与正常肝组织界限模糊,且常伴随肝纤维化、血管异常等微环境改变,导致药物难以通过血液循环有效到达肿瘤组织;肝门部胆管癌位于肝门区,周围环绕重要血管与胆管结构,手术切除难度大,局部药物递送易损伤正常组织。此外,胆管癌肿瘤微环境中存在大量间质细胞与细胞外基质,形成物理屏障,进一步阻碍药物渗透。

针对 RBM15 抑制剂的递送,现有策略主要包括纳米载体递送系统与局部给药技术。纳米载体(如脂质体、聚合物纳米粒、金属有机框架)可通过增强渗透滞留效应(EPR 效应)提高药物在肿瘤组织的富集度,同时保护药物免受体内酶解[52]。例如,将 RBM15 siRNA 包裹于靶向胆管癌细胞表面特异性标志物(如 EpCAM、Claudin-18.2)的脂质体中,可实现药物的主动靶向递送,提高细胞内摄取效率[53]。但纳米载体的生物相容性、体内代谢稳定性及规模化生产等问题仍需解决。局部给药技术如经导管动脉化疗栓塞(TACE)、肿瘤内注射等,可直接将药物递送至肿瘤局部,减少全身暴露,但对于弥散性或转移性胆管癌疗效有限,且可能引发胆管损伤、感染等并发症。

胆管癌具有高度的分子异质性,不同分子亚型(炎症型、间质型、代谢型、分化型)的 RBM15 表达水平、下游调控网络及铁死亡敏感性存在差异[34]。例如,代谢型(S3 亚型)胆管癌的代谢通路异常激活,可能对 RBM15 调控的铁死亡通路更敏感,而间质型(S2 亚型)的间质纤维化明显,药物递送效率更低,可能影响 RBM15 抑制剂的疗效。此外,RBM15 在胆管癌中的调控机制可能存在个体差异,部分患者可能依赖 RBM15-m6A-SLC7A11 轴,而另一些患者可能通过其他通路实现肿瘤进展,导致单一靶向 RBM15 的治疗方案疗效不均一。因此,未来需结合患者的分子分型与个体化特征,制定精准的联合治疗策略。

RBM15 在正常组织中具有重要的生理功能,尤其在造血系统中扮演关键角色,这为其靶向治疗带来潜在安全风险。研究证实,RBM15 参与巨核细胞分化、红细胞发育等造血过程,敲低 RBM15 可导致巨核细胞分化异常、血小板生成减少[16][22];在胚胎发育过程中,RBM15 的缺失可能导致造血功能障碍,甚至胚胎致死[54]。因此,RBM15 抑制剂可能引发血液系统毒性,如血小板减少、贫血、中性粒细胞减少等,影响患者的耐受性。

此外,RBM15 在肝脏、肾脏等正常组织中也存在基础表达,参与 RNA 代谢与表观遗传调控[15][21],抑制剂的脱靶效应可能导致这些组织的功能损伤,如肝肾功能障碍。为降低潜在副作用,需提高抑制剂的特异性,避免对正常细胞的 RBM15 功能产生过度抑制;同时,可采用剂量递增给药、联合支持治疗(如造血生长因子、肝保护药物)等策略,减轻不良反应。此外,在临床应用前需通过临床前研究明确抑制剂的治疗窗,建立有效的毒性监测指标,确保治疗安全性。

鉴于单一靶向 RBM15 的治疗可能面临疗效有限、副作用明显等问题,联合治疗策略成为潜在方向。一方面,RBM15 抑制剂可与铁死亡诱导剂(如 erastin、sorafenib)联合使用,通过抑制 RBM15 上调铁死亡敏感性,增强诱导剂的抗肿瘤效应[45];另一方面,可与化疗药物(如顺铂、吉西他滨)、靶向药物(如 FGFR 抑制剂、IDH 抑制剂)联合,针对胆管癌的多通路异常进行协同抑制,提高治疗效果。此外,结合免疫治疗(如 PD-1/PD-L1 抑制剂)可能进一步增强抗肿瘤免疫反应,例如 RBM15 抑制剂诱导的铁死亡可释放肿瘤相关抗原,促进树突状细胞成熟与 T 细胞活化,与免疫治疗形成协同作用[45]。但联合治疗的药物剂量、给药顺序及安全性仍需通过临床前与临床研究进一步验证。

7. 结语

综上所述, 本文作为一篇基于现有间接证据的假说性综述, 系统梳理了 RBM15 的分子功能、胆管癌中的表达特征及铁死亡的调控机制, 构建了 RBM15 通过 RNA 剪接调控、m⁶A 表观遗传修饰等途径抑制胆管癌细胞铁死亡的潜在假说。尽管目前尚无直接证据证实这一调控关系, 但相关领域的间接研究为该假说提供了合理的理论支撑。同时, 本文探讨了 RBM15 作为胆管癌治疗靶点的可行性与挑战: 现有 RBM15 抑制剂仍处于早期研发阶段, 特异性与疗效有待提升; 靶向给药面临药物递送障碍与肿瘤异质性的影响; 且 RBM15 在造血系统中的生理功能可能导致潜在血液系统毒性, 这些均需在后续研究中重点解决。未来, 需通过体内外实验验证 RBM15 与胆管癌细胞铁死亡的直接调控关系, 优化 RBM15 抑制剂的特异性与递送系统, 探索个体化联合治疗策略, 为将 RBM15 靶向治疗转化为胆管癌的临床有效手段奠定基础。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Khan, S.A., Thomas, H.C., Davidson, B.R., et al. (2020) Cholangiocarcinoma. *The Lancet*, **396**, 383-397.
- [3] Qin, S., Xu, J., Li, J., et al. (2021) Current Status and Future Perspectives of Targeted Therapy for Cholangiocarcinoma. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article 364.
- [4] Hu, M., Yang, Y., Ji, Z. and Luo, J. (2016) RBM15 Functions in Blood Diseases. *Current Cancer Drug Targets*, **16**, 579-585. <https://doi.org/10.2174/1568009616666160112105706>
- [5] Cao, Y., Qiu, G., Dong, Y., Zhao, W. and Wang, Y. (2024) Exploring the Role of m⁶A Writer RBM15 in Cancer: A Systematic Review. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article 1375942. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1375942>
- [6] Long, X., Hu, B., Zhu, S., Wu, Y. and Wang, T. (2025) RNA Binding Motif Protein 15 (RBM15): Structure, Function and Its Research Progress in Tumors. *International Journal of General Medicine*, **18**, 3635-3649. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s519741>
- [7] 谈元郡, 王霞, 张百红, 等. RNA 结合基序蛋白 15 的功能及其在肿瘤中的研究进展[J]. 国际老年医学杂志, 2023, 44(6): 739-742.
- [8] 刘述, 丁虹, 赵可心, 等. RNA 结合基序蛋白家族介导的可变剪接在心肌疾病中的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2022, 42(8): 1274-1278.
- [9] Sutherland, L.C., Rintala-Maki, N.D., White, R.D. and Morin, C.D. (2004) RNA Binding Motif (RBM) Proteins: A Novel Family of Apoptosis Modulators? *Journal of Cellular Biochemistry*, **94**, 5-24. <https://doi.org/10.1002/jcb.20204>
- [10] Schwaemmle, H., Soldati, H., Lykoskoufis, N.M.R., Docquier, M., Hainard, A. and Braun, S.M.G. (2025) CRISPR Screen Decodes SWI/SNF Chromatin Remodeling Complex Assembly. *Nature Communications*, **16**, Article No. 5011. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-60424-x>
- [11] Thapa, P., Shanmugam, N. and Pokrzywa, W. (2020) Ubiquitin Signaling Regulates RNA Biogenesis, Processing, and Metabolism. *BioEssays*, **42**, Article ID: 1900171. <https://doi.org/10.1002/bies.201900171>
- [12] Tae, H.S., Casarotto, M.G. and Dulhunty, A.F. (2009) Ubiquitous SPRY Domains and Their Role in the Skeletal Type Ryanodine Receptor. *European Biophysics Journal*, **39**, 51-59. <https://doi.org/10.1007/s00249-009-0455-8>
- [13] Kellner, J.N. and Meinhart, A. (2015) Structure of the SPRY Domain of the Human RNA Helicase DDX1, a Putative Interaction Platform within a DEAD-Box Protein. *Acta Crystallographica Section F: Structural Biology Communications*, **71**, 1176-1188. <https://doi.org/10.1107/s2053230x15013709>
- [14] Huang, Q., Mo, J., Liao, Z., Chen, X. and Zhang, B. (2022) The RNA m⁶A Writer WTAP in Diseases: Structure, Roles, and Mechanisms. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 852. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05268-9>
- [15] Cai, X., Chen, Y., Man, D., Yang, B., Feng, X., Zhang, D., et al. (2021) RBM15 Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression by Regulating N⁶-Methyladenosine Modification of YES1 mRNA in an IGF2BP1-Dependent Manner. *Cell Death Discovery*, **7**, Article No. 315. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00703-w>
- [16] Qin, Y., Wu, S., Zhang, F., Zhou, X., You, C. and Tan, F. (2023) N⁶-Methyladenosine Methylation Regulator RBM15 Promotes the Progression of Diabetic Nephropathy by Regulating Cell Proliferation, Inflammation, Oxidative Stress, and

- Pyroptosis through Activating the Age-Rage Pathway. *Environmental Toxicology*, **38**, 2772-2782. <https://doi.org/10.1002/tox.23917>
- [17] Shi, S., Wang, C., Cai, Q., Yang, R., Peng, M., Liang, H., *et al.* (2024) RBM15 Drives the Progression of Lung Adenocarcinoma by Regulating N6-Methyladenosine-Mediated LDHA mRNA Stability. *Life Sciences*, **358**, Article ID: 123146. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.123146>
- [18] Ma, L., Liu, W., Wang, X., Li, D. and Wei, C. (2025) Mechanism of RBM15 in the Malignant Proliferation of Colorectal Cancer Cells through Regulating the Stability of LncRNA FGD5-AS1 via m6A Modification. *Experimental Cell Research*, **444**, Article ID: 114384. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2024.114384>
- [19] Zou, J., Liu, H., Tan, W., Chen, Y., Dong, J., Bai, S., *et al.* (2022) Dynamic Regulation and Key Roles of Ribonucleic Acid Methylation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **16**, Article 1058083. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.1058083>
- [20] Meyer, K.D. and Jaffrey, S.R. (2017) Rethinking m⁶A Readers, Writers, and Erasers. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, **33**, 319-342. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100616-060758>
- [21] Wang, X., Tian, L., Li, Y., Wang, J., Yan, B., Yang, L., *et al.* (2021) RBM15 Facilitates Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Progression by Regulating TMBIM6 Stability through IGF2BP3 Dependent. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **40**, Article No. 80. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-01871-4>
- [22] Yang, Y., Wang, S., Zhang, Y. and Zhu, X. (2012) Biological Effects of Decreasing *RBM15* on Chronic Myelogenous Leukemia Cells. *Leukemia & Lymphoma*, **53**, 2237-2244. <https://doi.org/10.3109/10428194.2012.684350>
- [23] Zeng, X., Chen, K., Li, L., Tian, J., Ruan, W., Hu, Z., *et al.* (2022) Epigenetic Activation of RBM15 Promotes Clear Cell Renal Cell Carcinoma Growth, Metastasis and Macrophage Infiltration by Regulating the m6A Modification of CXCL11. *Free Radical Biology and Medicine*, **184**, 135-147. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.031>
- [24] Dong, H., Zhang, H., Mao, X., Liu, S., Xu, W. and Zhang, Y. (2023) RBM15 Promotes the Proliferation, Migration and Invasion of Pancreatic Cancer Cell Lines. *Cancers*, **15**, Article No. 1084. <https://doi.org/10.3390/cancers15041084>
- [25] 李雅睿, 郭丹, 陈映菲, 等. 小核糖体核蛋白 B 对肝癌细胞增殖与转移的调控作用[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(1): 63-68.
- [26] Xu, X., Zhang, M., Xu, F. and Jiang, S. (2020) Wnt Signaling in Breast Cancer: Biological Mechanisms, Challenges and Opportunities. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 165. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01276-5>
- [27] Liu, X., Li, Y., Zhang, X., *et al.* (2023) RBM15-Mediating MDR1 mRNA m6A Methylation Regulated by the TGF- β Signaling Pathway in Paclitaxel-Resistant Ovarian Cancer. *Oncology Letters*, **26**, Article No. 594.
- [28] Zhao, Z., Ju, Q., Ji, J., Li, Y. and Zhao, Y. (2022) N6-Methyladenosine Methylation Regulator RBM15 Is a Potential Prognostic Biomarker and Promotes Cell Proliferation in Pancreatic Adenocarcinoma. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **9**, Article 842833. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.842833>
- [29] Zhang, C., Gu, L., Xiao, J. and Jin, F. (2023) Knockdown of RBM15 Inhibits Tumor Progression and the JAK-STAT Signaling Pathway in Cervical Cancer. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 739. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11163-z>
- [30] Feng, J., Li, Y., He, F. and Zhang, F. (2023) RBM15 Silencing Promotes Ferroptosis by Regulating the TGF- β /Smad 2 Pathway in Lung Cancer. *Environmental Toxicology*, **38**, 950-961. <https://doi.org/10.1002/tox.23741>
- [31] Zhang, Z., Mei, Y. and Hou, M. (2022) Knockdown RBM15 Inhibits Colorectal Cancer Cell Proliferation and Metastasis via N6-Methyladenosine (m6A) Modification of MyD88 mRNA. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, **37**, 976-986. <https://doi.org/10.1089/cbr.2021.0226>
- [32] 赵健楠, 刘洋, 王向, 等. 美国国立综合癌症网络临床实践指南: 肝外胆管癌(2024.V2)更新要点解读[J]. 临床外科杂志, 2025, 33(1): 36-38.
- [33] Jusakul, A., Kongpetch, S. and Teh, B.T. (2015) Genetics of Opisthorchis Viverrini-Related Cholangiocarcinoma. *Current Opinion in Gastroenterology*, **31**, 258-263. <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000162>
- [34] Dong, L., Lu, D., Chen, R., Lin, Y., Zhu, H., Zhang, Z., *et al.* (2022) Proteogenomic Characterization Identifies Clinically Relevant Subgroups of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Cell*, **40**, 70-87. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.12.006>
- [35] Chiang, N.J., Shan, Y.S., Hung, W.C., *et al.* (2015) Epigenetic Regulation in the Carcinogenesis of Cholangiocarcinoma. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **67**, 110-114. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.06.012>
- [36] Liao, H., Chen, X., Wang, H., Lin, Y., Chen, L., Yuan, K., *et al.* (2024) Whole-Genome DNA Methylation Profiling of Intrahepatic Cholangiocarcinoma Reveals Prognostic Subtypes with Distinct Biological Drivers. *Cancer Research*, **84**, 1747-1763. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-23-3298>
- [37] Yu, L., Xu, H., Xiong, H., Yang, C., Wu, Y. and Zhang, Q. (2024) The Role of m5C RNA Modification in Cancer Development and Therapy. *Heliyon*, **10**, e38660. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e38660>
- [38] Liu, N., Zhang, J., Chen, W., Ma, W. and Wu, T. (2023) The RNA Methyltransferase METTL16 Enhances Cholangiocarcinoma Growth through PRDM15-Mediated FGFR4 Expression. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*,

- 42, Article No. 263. <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02844-5>
- [39] Andraus, W., Tustumi, F., de Meira Junior, J.D., Pinheiro, R.S.N., Waisberg, D.R., Lopes, L.D., *et al.* (2023) Molecular Profile of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 461. <https://doi.org/10.3390/ijms25010461>
- [40] Wei, F., Zhang, J., Zhao, Y., Lyu, H. and Chen, F. (2023) Expression of m6A RNA Methylation Regulators and Their Clinical Predictive Value in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, **28**, Article 120. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2806120>
- [41] Xu, C., Liang, T., Liu, J. and Fu, Y. (2022) RAB39B as a Chemosensitivity-Related Biomarker for Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 931501. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.931501>
- [42] Li, Y., Gu, J., Xu, F., Zhu, Q., Chen, Y., Ge, D., *et al.* (2020) Molecular Characterization, Biological Function, Tumor Microenvironment Association and Clinical Significance of m⁶A Regulators in Lung Adenocarcinoma. *Briefings in Bioinformatics*, **22**, bbaa225. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaa225>
- [43] Bai, X., Huang, J., Jin, Y., Chen, J., Zhou, S., Dong, L., *et al.* (2024) M6A RNA Methylation in Biliary Tract Cancer: The Function Roles and Potential Therapeutic Implications. *Cell Death Discovery*, **10**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-01849-z>
- [44] Chen, X., Zhao, Y., Liu, H., *et al.* (2023) Comprehensive Analysis of RNA Binding Proteins in Cholangiocarcinoma: Prognostic Value and Therapeutic Implications. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 386.
- [45] Jiang, X., Stockwell, B.R. and Conrad, M. (2021) Ferroptosis: Mechanisms, Biology and Role in Disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **22**, 266-282. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00324-8>
- [46] Hajibabaie, F., Abedpoor, N. and Mohamadynejad, P. (2023) Types of Cell Death from a Molecular Perspective. *Biology*, **12**, Article 1426. <https://doi.org/10.3390/biology12111426>
- [47] Zhang, Y., Chen, X., Li, Q., *et al.* (2024) 7-Dehydrocholesterol Dictates Ferroptosis Sensitivity. *Nature*, **623**, 598-604.
- [48] Huang, J., Chen, J. and Li, J. (2024) Quercetin Promotes ATG5-Mediating Autophagy-Dependent Ferroptosis in Gastric Cancer. *Journal of Molecular Histology*, **55**, 211-225. <https://doi.org/10.1007/s10073-024-10186-5>
- [49] Oerum, S., Meynier, V., Catala, M. and Tisné, C. (2021) A Comprehensive Review of m⁶A/m⁶Am RNA Methyltransferase Structures. *Nucleic Acids Research*, **49**, 7239-7255. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab378>
- [50] Ru, Q., Li, Y.S., Xie, W.Q., Ding, Y.L., *et al.* (2023) Fighting Aging-Related Orthopedic Diseases: Focusing on Ferroptosis. *Bone Research*, **11**, Article 12.
- [51] Zhu, H., Wang, J., Zhang, Q., Pan, X. and Zhang, J. (2023) Novel Strategies and Promising Opportunities for Targeted Protein Degradation: An Innovative Therapeutic Approach to Overcome Cancer Resistance. *Pharmacology & Therapeutics*, **244**, Article ID: 108371. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108371>
- [52] Mu, W., Chu, Q., Liu, Y. and Zhang, N. (2020) A Review on Nano-Based Drug Delivery System for Cancer Chemoimmunotherapy. *Nano-Micro Letters*, **12**, Article No. 142. <https://doi.org/10.1007/s40820-020-00482-6>
- [53] Eloy, J.O., Petrilli, R., Raspantini, G.L. and Lee, R.J. (2018) Targeted Liposomes for siRNA Delivery to Cancer. *Current Pharmaceutical Design*, **24**, 2664-2672. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180807121935>
- [54] Raffel, G.D., Chu, G.C., Jesneck, J.L., Cullen, D.E., Bronson, R.T., Bernard, O.A., *et al.* (2009) Ott1 (RBM15) Is Essential for Placental Vascular Branching Morphogenesis and Embryonic Development of the Heart and Spleen. *Molecular and Cellular Biology*, **29**, 333-341. <https://doi.org/10.1128/mcb.00370-08>