

# 下丘脑/垂体类器官的过去与未来

肖燕<sup>1,2</sup>, 王胜杰<sup>1,2</sup>, 姜得悦<sup>1,2</sup>, 付蕾<sup>1,2</sup>, 叶玲彤<sup>1,2</sup>, 郭清华<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>解放军医学院, 北京 100853; <sup>2</sup>解放军总医院第一医学中心内分泌科, 北京 100853

## [专家简介]

郭清华, 医学博士, 解放军总医院第一医学中心内分泌科主任医师、教授、博士研究生导师。美国梅奥医学中心访问学者和博士后, 北京内分泌医师协会常务理事、中国医药教育协会新中医发展委员会副主任委员、中国罕见病联盟下丘脑垂体疾病学组委员、中华医学会内分泌学会糖尿病学组第九届委员, 曾任解放军总医院海南医院内分泌科主任。参与多项垂体下丘脑疾病指南或共识的制定, 作为副主编或参编、参译多部学术专著; 主持国家自然科学基金面上项目等课题10余项; 发表包括SCI论文在内的学术论文70余篇; 获得专利10余项; 获军队科技进步奖、解放军总医院医疗成果二等奖、海南省科技进步二等奖等多项奖励。

[中图分类号] R584 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2025.1020

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 肖燕, 王胜杰, 姜得悦, 等. 下丘脑/垂体类器官的过去与未来[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(12): 1485-1490.

[收稿日期] 2025-01-02 [录用日期] 2025-05-21 [上线日期] 2025-10-20

**[摘要]** 类器官是由干细胞在体外构建形成的三维空间微型器官, 在细胞类型、组织结构和功能特性等方面与来源组织器官高度一致, 被视为理想的研究模型。近年来, 下丘脑/垂体类器官已被成功构建, 并成为药物筛选、个性化治疗等领域重要的研究工具, 在下丘脑、垂体领域的研究中展现出广泛的应用前景。本文综述了下丘脑/垂体类器官的相关研究进展, 并总结了其在疾病机制研究、发育生物学等方面的应用, 以期类器官技术在基础研究和临床治疗中的进一步应用提供借鉴和参考。

**[关键词]** 下丘脑; 垂体; 类器官; 干细胞

## The past and future of hypothalamic/pituitary organoids: a review

Xiao Yan<sup>1,2</sup>, Wang Sheng-Jie<sup>1,2</sup>, Jiang De-Yue<sup>1,2</sup>, Fu Lei<sup>1,2</sup>, Ye Ling-Tong<sup>1,2</sup>, Guo Qing-Hua<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

\*Corresponding author, E-mail: guoqinghua@301hospital.com.cn

This work was supported by the General Program of the National Natural Science Foundation of China (82270824), and the General Program of the Beijing Natural Science Foundation (7232153)

**[Abstract]** Organoids are three-dimensional miniature organs constructed *in vitro* from stem cells. They closely resemble their native counterparts in cell composition, tissue architecture, and functional characteristics, making them ideal research models. In recent years, hypothalamic/pituitary organoids have been generated and have emerged as powerful platforms for applications such as drug screening and personalized therapy. They show broad application prospects for advancing research on the hypothalamus and pituitary. This review summarizes recent advances in hypothalamic/pituitary organoid research and highlights their utility in disease modeling and developmental biology. The aim is to provide insights and guidance for the broader application of organoid technology in both basic research and clinical translation.

**[Key words]** hypothalamus; pituitary gland; organoids; stem cells

三维(three dimensional, 3D)细胞培养体系可通过构建具有3D空间结构的支架或基质模拟体内细胞生存环境及微环境, 进而模拟复杂的生理病理过程。目前已逐步发展出拟胚体、3D聚集体、类器官及类器官功能单元等多个层级<sup>[1]</sup>。拟胚体是由干细胞在悬浮培养中自发聚集形成的3D细胞团, 细胞排列无序, 且缺乏器官特

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82270824); 北京自然科学基金面上项目(7232153)

[作者简介] 肖燕, 博士研究生, 主要从事内分泌垂体方面的研究

[通信作者] 郭清华, E-mail: guoqinghua@301hospital.com.cn

异性结构<sup>[2]</sup>。3D聚集体是由细胞通过黏附作用形成的细胞团<sup>[3]</sup>。类器官是一类由成体干细胞(adult stem cell, ASC)或多能干细胞(pluripotent stem cell, PSC)等在体外环境中培养形成的3D微型器官,其中执行特定生理功能的结构性亚单位组成了类器官的功能单元<sup>[4-6]</sup>。2009年,荷兰Sato等<sup>[7]</sup>利用小鼠肠道来源的ASC培养出鼠小肠类器官,使类器官成为生命科学领域的新兴前沿技术。类器官在细胞类型、组织结构和功能特性等方面与目标或来源组织高度一致,能实现对体内器官结构及功能的高度模拟<sup>[8-9]</sup>。目前,已成功构建了脑、心、肺、甲状腺等多系统脏器的类器官模型,以及肺癌、肠癌、胃癌、肝癌等肿瘤组织来源的类器官<sup>[10]</sup>。近年来,垂体内类器官也已成功构建,但下丘脑-垂体功能密不可分,因此下丘脑/垂体类器官具有更广阔的应用前景。

下丘脑和垂体是人体内分泌系统的核心器官,在生长发育、生殖、代谢等方面发挥调控作用。下丘脑调控垂体促激素的分泌,作用于靶腺分泌相应激素,同时靶腺激素又反馈作用于垂体和下丘脑,进而维持激素处于动态稳定状态<sup>[11]</sup>。下丘脑和垂体疾病包括发育异常、肿瘤等,可引起不同程度的激素功能减退,严重者甚至危及生命。人类下丘脑和垂体组织获取困难,传统用于临床前研究的体外模型主要包括动物模型和二维细胞系。基于大鼠、小鼠、鸡等动物模型的研究阐明了下丘脑/垂体的基本细胞和分子机制,以及部分疾病的潜在机制,然而其基因表达模式及基因突变导致的表型等方面与人类存在种属差异<sup>[12-13]</sup>。此外,二维细胞系模型与亲代组织通常存在异质性,实验结果难以模拟人类疾病特征变化;细胞系缺乏结构和维度,无法模拟细胞与细胞之间或细胞与细胞基质之间的相互作用,从而导致细胞系不能用于组织中细胞的功能及信号交流的研究。因此,人类下丘脑/垂体发育、疾病机制等方面的研究进展缓慢,下丘脑/垂体疾病的治疗及干预等面临重大挑战<sup>[3,14]</sup>。下丘脑/垂体类器官的成功构建为下丘脑、垂体疾病的研究带来了曙光。本文对下丘脑/垂体类器官构建的研究进展进行总结,并分析其潜在的不足,以期推动下丘脑/垂体领域的研究发展。

## 1 类器官的构建及研究进展

类器官的构建过程包括:(1)获取干细胞;(2)建立培养环境,添加外源信号因子诱导分化;(3)类器官鉴定,并通过基因组、免疫荧光染色等方法对类器官进行形态及组织学评估。根据细胞来源的不同,类器官主要分为PSC来源和ASC来源的类器官<sup>[15]</sup>。PSC进一步分为胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)和诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)。ASC可直接产生于成人组织或衍生于ASC的组织单元,ASC来源的类器官可分为肿瘤来源类器官及健康肝脏、结直肠、卵巢等组织来源的类器官<sup>[9]</sup>。

类器官技术从理论萌芽至技术突破经历了漫长的探索过程(图1)。1907年Wilson<sup>[16]</sup>观察到海绵细胞具有重新聚集再生的能力。后续研究显示细胞可通过表面黏附分子的差异排序机制实现细胞的自组织<sup>[17]</sup>,以上研究证实细胞具有自发组织构建的潜能,为后续类器官的研究奠定了理论基础。1981年,Evans<sup>[18]</sup>从小鼠胚胎内细胞群中成功分离并培养得到了ESC,为类器官构建的细胞来源奠定了基础。Li等<sup>[19]</sup>发现,乳腺上皮细胞在富含层黏连蛋白的基质中可形成3D导管结构,实现了3D培养的技术突破。2006年,Takahashi和Yamanaka<sup>[20]</sup>利用SRY盒转录因子(SRY-box transcription factor, Sox2)、八聚体结合转录因子(octamer-binding transcription factor, Oct4)等因子诱导小鼠成纤维细胞生成iPSC,为个性化类器官提供了可持续的细胞来源。2009年Sato等<sup>[7]</sup>利用小鼠肠道ASC成功构建肠道类器官,标志着类器官技术的开端。随后,类器官构建技术快速发展,ESC、iPSC等多种细胞来源的肝、脑、肾等多器官类器官相继构建成功<sup>[9,21-23]</sup>。

## 2 下丘脑/垂体类器官的构建

因下丘脑/垂体功能复杂、垂体干细胞分离鉴定困难等原因,垂体/下丘脑类器官的构建一度相对滞后,干细胞生物学、生物工程等技术的发展为其构建奠定了基础并促进其走进现实。

**2.1 垂体类器官的构建及进展** 2013年,Dincer等<sup>[24]</sup>利用人ESC诱导生成颅骨基板细胞,其中前基板细胞经音猬因子(sonic hedgehog, SHH)信号激动剂诱导后表达口腔外胚层标志物SIX同源框6(SIX homeobox, SIX6)和PITX同源转录因子1(PITX homeodomain transcription factor 1, PITX1);此外,促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)和促黑素细胞激素(melanocyte-stimulating hormone, MSH)细胞的前体细胞标志物T-box转录因子19呈现强表达,经 $\gamma$ -分泌酶抑制剂处理后垂体转录因子-1(pituitary transcript factor-1, PIT-1)和GATA结合蛋白2(GATA binding protein 2, GATA2)前体谱系的表达有所增加,并出现ACTH、生长激素(growth hormone, GH)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)等蛋白的表达。2016年,该团队开发了一种高效的垂体前叶细胞谱系生成方案,通过添加SHH、成纤维细胞生长因子8(fibroblast growth factor 8, FGF8)、成纤维细胞生长因子10(fibroblast growth factor 10, FGF10),最终诱导人PSC生成具有ACTH、催乳素

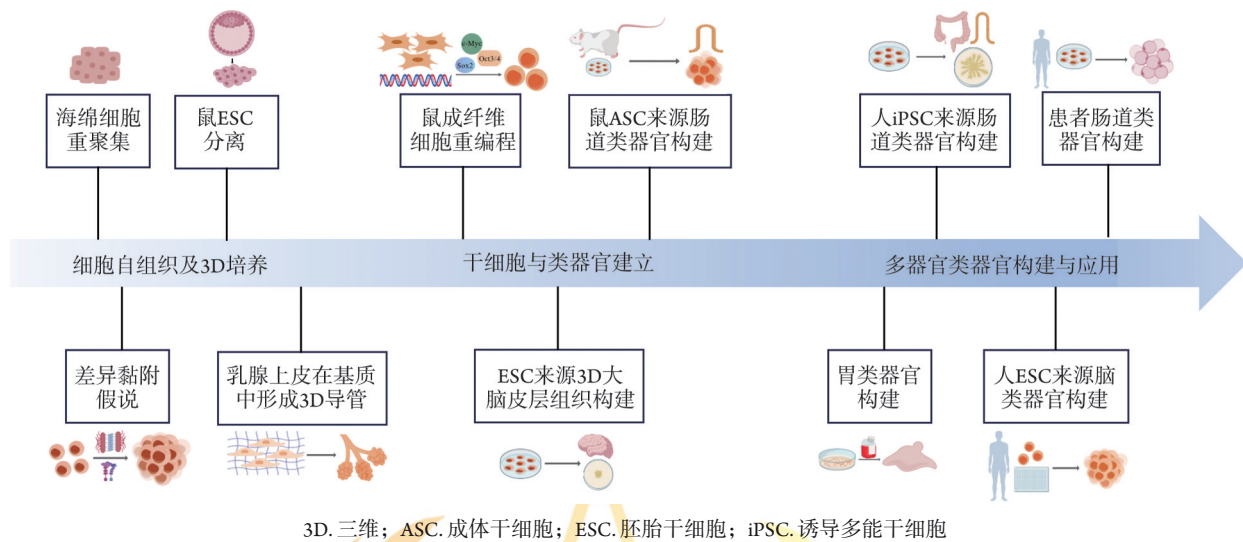


图1 类器官技术的进展

Fig.1 Progress in organoid cultures

(prolactin, PRL)、GH、FSH及黄体生成素(luteinizing hormone, LH)分泌功能的垂体前叶细胞<sup>[25]</sup>。以上研究均为垂体类器官的诱导构建奠定了基础。2019年, Cox等<sup>[26]</sup>构建了小鼠垂体类器官, 这些类器官来源于Sox2<sup>+</sup>垂体干细胞, 在培养传代期间能够保持干细胞特性, 肾包膜下移植后可表现出特定的激素分泌能力。这一成体细胞来源的垂体类器官为垂体干细胞特性的研究提供了重要的来源。然而, 无论是在体外分化还是在体内移植研究中, 这些垂体类器官分化为垂体激素生成细胞的能力非常有限。更重要的是, 垂体细胞的存在和激素分泌需要下丘脑激素的调控, 而缺乏调控功能的垂体细胞不能模拟机体的生理状态, 因此难以在疾病治疗等领域发挥作用。

**2.2 下丘脑三维聚集体的构建及进展** 目前尚无法构建模拟全部下丘脑区域及神经元功能的下丘脑类器官, 但多种细胞聚集形成的、能够部分模拟细胞间相互作用的下丘脑三维聚集体已相继构建成功。例如, 2008年 Wataya等<sup>[27]</sup>发现, 小鼠ESCs可诱导生成视网膜和前神经褶同源框蛋白(retinal and anterior neural fold homeobox protein, Rax)<sup>+</sup>/sine oculis同源框蛋白3(sine oculis homeobox homolog 3, Six3)<sup>+</sup>/腹侧前部同源框1<sup>+</sup>的下丘脑样祖细胞, Rax<sup>+</sup>祖细胞可分化为正交同源框蛋白(orthopedia homeobox, Otp)<sup>+</sup>/Brn2<sup>+</sup>神经元前体及大细胞抗利尿激素神经元, 并在刺激时释放激素。2015年, Alexander F. Schier团队通过自组织模式和定向分化方法培养hPSCs, 结果显示hPSCs能够形成表达NK2同源框1(NK2 homeobox 1, NKX2.1)和OTP的下丘脑祖细胞, 并在下丘脑区域形成对 $\alpha$ 黑色素刺激素(alpha-melanocyte-stimulating hormone,  $\alpha$ MSH)/阿片-促黑素皮质素原(proopiomelanocortin, POMC)、精氨酸加压素(arginine-vasopressin, AVP)等刺激具有反应的神经肽能下丘脑神经元<sup>[28]</sup>。同年, Rudolph L. Leibel团队的研究显示, 人ESC/iPSC能在早期SHH信号刺激等条件下分化为NKX2.1<sup>+</sup>的腹侧间脑祖细胞, 并在NOTCH抑制剂和脑源性神经营养因子的作用下最终分化为表达POMC、多巴胺等标志物的弓状核下丘脑样神经元, 这些下丘脑样神经元能够接收胰岛素和瘦素的刺激, 导致磷酸化蛋白激酶B等表达增加, 表明诱导生成的下丘脑样神经元能够对代谢信号的刺激产生反应, 这可能有助于下丘脑弓状核及其体重调节的神经生理学的研究<sup>[29]</sup>。2018年, Yoshihisa Sugimura团队通过时序添加下丘脑神经元诱导因子骨形态发生蛋白4、SHH激动剂、Akt抑制剂诱导人ESCs形成下丘脑背侧祖细胞, 构建分泌型AVP分泌神经元, 这些神经元在氯化钾刺激后可分泌AVP<sup>[30]</sup>; 2019年, 该团队改善培养方案, 使鼠iPSC更易维持未分化状态, 并通过添加Fgf8和肝素诱导鼠iPSC形成更多的Otp<sup>+</sup>Pou类3同源盒2(Pou class 3 homeobox, Pou3f2)<sup>+</sup>AVP神经元<sup>[31]</sup>; 2022年该团队进一步发现, 最小化培养基中的外源信号可提高家族性神经垂体尿崩症特异性iPSC的存活率及头端下丘脑神经元的分化, 以上改进有助于提高AVP神经元的分化效率, 有望为疾病特异性iPSC体外模拟AVP疾病研究提供有力的工具<sup>[32]</sup>。上述研究通过优化诱导条件, 逐步完善了下丘脑相关细胞的体外诱导体系, 为深入探讨下丘脑神经环路调控机制及内分泌疾病等提供了重要的理论基础和技术支撑。

**2.3 下丘脑/垂体类器官功能单元的构建** 2011年, Suga等<sup>[33]</sup>成功于体外诱导鼠ESCs生成了具有分泌功能的

3D腺垂体组织。在这一体外3D培养系统中,首先形成3D细胞聚集体表面的Pitx1/2<sup>+</sup>口腔外胚层和内部的Rax<sup>+</sup>下丘脑神经外胚层;随后Pitx1/2<sup>+</sup>口腔外胚层组织局部增厚/内陷形成LIM同源框(LIM homeobox, Lim)3<sup>+</sup>Rathke's囊样结构,此结构及其发育过程与垂体在体内的形态发育过程一致;进一步对Lim3<sup>+</sup>垂体祖细胞进行诱导,能够分化为ACTH、GH、PRL、LH、FSH、TSH分泌细胞。该研究体外实验结果显示,聚集体可分泌ACTH,且ACTH的分泌受促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)的正反馈刺激和糖皮质激素的负反馈抑制调节。以上结果提示,鼠ESC中存在下丘脑/垂体特定细胞类型,从而确定具有激素分泌功能的下丘脑/垂体类器官功能单元构建成功。

2016年,Chikafumi Ozone团队首次利用人ESC进行体外诱导形成垂体原基,进一步培养后发育为具有ACTH、GH、PRL、LH、FSH等垂体前叶激素分泌功能的垂体类器官,将垂体类器官体内移植后垂体功能减退小鼠血清中ACTH和皮质醇的浓度显著升高,腹腔注射CRH后ACTH浓度进一步升高,同时小鼠的活动能力、体重增加,生存率增高<sup>[34]</sup>,该研究标志着人ESC来源的垂体类器官构建成功。2019年,Chikafumi Ozone团队利用人iPSCs在体外成功构建了功能性人下丘脑/垂体类器官,其具有人体类似的下丘脑CRH调控垂体ACTH分泌的功能<sup>[35]</sup>。此后,2022年Natsuki Miyake团队报道,利用Chikafumi Ozone团队的3D分化培养体系将人iPSCs成功诱导形成了具有PRL分泌和调控功能的垂体类器官。荧光免疫染色和免疫电镜显示所构建的垂体类器官中存在含有分泌颗粒的PRL细胞,进一步研究发现,外源性给予PRL释放肽31、血管活性肠肽和促甲状腺素释放激素可促进类器官释放PRL,而给予多巴胺受体激动剂则可抑制PRL的释放<sup>[36]</sup>。2022年Hidetaka Suga团队通过筛选322个人类细胞表面标志物,确定上皮细胞黏附分子是垂体前叶及其外胚层前体的表面标志物,成功实现了功能性ACTH细胞及其祖细胞等垂体前叶细胞的富集<sup>[37]</sup>。2023年该团队通过EpCAM对垂体细胞进行分选纯化后重新构建3D垂体球,形成的垂体细胞ACTH表达水平升高,且将其移植至垂体功能减退小鼠后ACTH水平升高<sup>[38]</sup>。2024年,In-Sun Hong团队将下丘脑和垂体细胞装载到芯片平台的相应腔室,并通过血管内皮细胞嵌入的通道进行下丘脑-垂体连接,实现了下丘脑-垂体轴细胞及微环境复杂性的模拟,为下丘脑-垂体轴复杂的神经内分泌相互作用及生理特性研究提供了参考<sup>[39]</sup>。

### 3 下丘脑/垂体类器官的应用

目前,下丘脑/垂体类器官在下丘脑/垂体疾病发病机制研究、发育生物学、药物筛选等领域具有广阔的应用前景,但由于目前处于起步阶段,应用研究尚有限。

类器官技术在垂体发育异常疾病的发病机制方面的研究业已开展。例如,Matsumoto等<sup>[40]</sup>利用先天性垂体发育不良患者来源的垂体类器官模型探究正交同源框2(orthodenticle homeobox 2, OTX2)的致病机制,结果显示携带OTX2杂合突变垂体类器官的垂体祖细胞凋亡增加,且分化为垂体激素生成细胞的过程受到严重影响,进一步探究机制显示,下丘脑中的OTX2通过下丘脑FGF10调控口腔外胚层中Lim3的表达,进而维持垂体祖细胞的增殖活力和分化潜能。2024年,Mac等<sup>[41]</sup>通过构建携带核因子κB亚基2(nuclear factor kappa-B subunit 2, NFKB2)突变的垂体类器官探究NFKB2在垂体发育中的作用,结果显示NFKB2可影响垂体祖细胞生成、下丘脑分泌因子和ACTH细胞终末分化等基因的表达。这些发现为未来下丘脑和垂体疾病的研究提供了新的方向。

2019年Cox等<sup>[26]</sup>从成年健康和损伤小鼠垂体前叶分离性别决定区Y框2(sex-determining region-Y box 2, SOX2)<sup>+</sup>垂体干细胞后分别构建形成密集型和囊性垂体类器官,结果显示囊性类器官更接近垂体表型,而密集型类器官则显示出不同的上皮特征和更高的扩增能力。无翅型MMTV整合位点家族(wingless-type MMTV integration site family, WNT)/富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体(leucine-rich repeat-containing G-protein coupled receptor, LGR)信号通路在囊性类器官的形成及扩增中发挥关键作用。上述研究揭示了垂体干细胞的特征和调控机制,有助于深入探究垂体干细胞的生物学特性及其在疾病中的作用机制。

目前已有研究使用垂体肿瘤类器官进行药物筛选评估。例如,Chakrabarti等<sup>[42]</sup>基于库欣病患者垂体神经内分泌肿瘤来源的垂体类器官进行高通量药物筛选,结果显示不同患者来源的类器官对药物的反应存在显著差异。2024年,张亚卓教授团队构建耐药PRL瘤类器官模型并进行180种抗肿瘤药物的筛选,结果显示Genistein通过Focal adhesion信号通路抑制垂体肿瘤细胞系和类器官的增殖,促进垂体肿瘤细胞凋亡<sup>[43]</sup>。以上研究表明,类器官能够有效模拟疾病特征,在药物筛选等方面具有巨大的潜力,为推进下丘脑/垂体疾病的治疗提供了重要的研究工具和方向。

#### 4 总结与展望

作为新兴的研究模型,类器官具有以下优势:(1)所构建的类器官包含所属器官的多种特异性细胞;(2)类器官模型的发育过程及空间结构与在体器官相似;(3)类器官具有某些特定的在体器官的功能<sup>[21]</sup>。因此,相较于传统的实验动物模型及二维细胞系模型,类器官能够更为精准地模拟人体生长发育及各种相关疾病的进展过程。

下丘脑/垂体类器官的发展起步较晚,在营养物质交换、结构复杂性和动态微环境等方面尚存在诸多不足,且类器官无法形成具有多种细胞类型的复杂3D结构,因此其研究也面临挑战。首先,目前尚缺乏稳定和商品化的下丘脑/垂体类器官培养系统,国际仅有有限的中心在进行研究;与其他类器官一样,下丘脑/垂体类器官培养体系缺乏血管和神经支配等生理性过程,不能还原内分泌系统功能的真实性。其次,目前下丘脑/垂体类器官的细胞成分复杂,含有除垂体细胞外的其他类型的非垂体细胞,需要纯化和优化培养条件;所培养的类器官是否能够真正发挥调控激素分泌的功能尚需进一步明确;垂体的发育与下丘脑的发育及功能相关,下丘脑和垂体类器官单元的共同形成更符合临床所需,但培养要求和条件更高,难度更大。近年来,类器官和器官芯片集成设备、微流控、生物传感器等多种功能结构单元,将医学生物学和工程学的优势有机结合,从而有效地解决了上述传统类器官培养技术的局限性,增强了细胞间及细胞与基质间的相互作用,能控制并检测类器官所处微环境的变化,提高了生物模型的仿真度,具有高通量和高敏感度的特点,是更为完善的类器官技术<sup>[44-47]</sup>。虽然类器官芯片等技术可部分弥补上述不足,但其在下丘脑/垂体类器官领域的应用仍需进一步开发。

综上,下丘脑/垂体类器官的成功构建为下丘脑/垂体疾病的研究带来了曙光,在生物医学领域具有广阔的前景。然而,类器官在下丘脑/垂体方面的应用正处于探索阶段,其应用及推广仍面临诸多挑战,需要更多的研究来完善培养方案,构建全面完善的下丘脑/垂体模型系统。

#### 【参考文献】

- [1] 崔经纬,王梦杰,秦富豪,等.转移性结直肠癌类器官的应用与展望[J].医学新知,2024,34(6):692-698.
- [2] Zeevaert K, Elsaifi Mabrouk MH, Wagner W, et al. Cell mechanics in embryoid bodies[J]. Cells, 2020, 9(10): 2270.
- [3] Banerjee D, Singh YP, Datta P, et al. Strategies for 3D bioprinting of spheroids: a comprehensive review[J]. Biomaterials, 2022, 291: 121881.
- [4] Rauth S, Karmakar S, Batra SK, et al. Recent advances in organoid development and applications in disease modeling[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1875(2): 188527.
- [5] Lancaster MA, Knoblich JA. Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies[J]. Science, 2014, 345(6194): 1247125.
- [6] 湛琦,郭军.肺类器官在呼吸系统感染性疾病研究中的应用进展[J].解放军医学杂志,2024,49(5):602-607.
- [7] Sato T, Vries RG, Snippert HJ, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche[J]. Nature, 2009, 459(7244): 262-265.
- [8] Tang XY, Wu S, Wang D, et al. Human organoids in basic research and clinical applications[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 168.
- [9] Corró C, Novellademunt L, Li VSW. A brief history of organoids[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2020, 319(1): C151-C165.
- [10] Xu H, Jiao D, Liu A, et al. Tumor organoids: applications in cancer modeling and potentials in precision medicine[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 58.
- [11] Alatzoglou KS, Gregory LC, Dattani MT. Development of the pituitary gland[J]. Compr Physiol, 2020, 10(2): 389-413.
- [12] Kelberman D, Rizzoti K, Lovell-Badge R, et al. Genetic regulation of pituitary gland development in human and mouse[J]. Endocr Rev, 2009, 30(7): 790-829.
- [13] Qin X, Liu X, Yan X, et al. Melatonin mediates monochromatic light-induced expression of somatostatin in the hypothalamus and pituitary of chicks[J]. Poult Sci, 2021, 100(8): 101285.
- [14] Pérez Millán MI, Cheung LYM, Mercogliano F, et al. Pituitary stem cells: past, present and future perspectives[J]. Nat Rev Endocrinol, 2024, 20(2): 77-92.
- [15] 孙广晨,李宏宇,陈江,等.类器官在生物医学中研究进展及应用[J].临床军医杂志,2023,51(11):1206-1210.
- [16] Wilson HV. A new method by which sponges may be artificially reared[J]. Science, 1907, 25(649): 912-915.
- [17] Corró C, Novellademunt L, Li VSW. A brief history of organoids[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2020, 319(1): C151-C165.
- [18] Evans M. Origin of mouse embryonal carcinoma cells and the possibility of their direct isolation into tissue culture[J]. J Reprod Fertil, 1981, 62(2): 625-631.
- [19] Li ML, Aggeler J, Farson DA, et al. Influence of a reconstituted basement membrane and its components on casein gene expression and secretion in mouse mammary epithelial cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1987, 84(1): 136-140.
- [20] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors[J]. Cell, 2006,

- 126(4): 663-676.
- [21] Fatehullah A, Tan SH, Barker N. Organoids as an *in vitro* model of human development and disease[J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(3): 246-254.
- [22] Yi SA, Zhang Y, Rathnam C, *et al.* Bioengineering approaches for the advanced organoid research[J]. *Adv Mater*, 2021, 33(45): e2007949.
- [23] Rossi G, Manfrin A, Lutolf MP. Progress and potential in organoid research[J]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(11): 671-687.
- [24] Dincer Z, Piao JH, Niu L, *et al.* Specification of functional cranial placode derivatives from human pluripotent stem cells[J]. *Cell Rep*, 2013, 5(5): 1387-1402.
- [25] Zimmer B, Piao J, Ramnarine K, *et al.* Derivation of diverse hormone-releasing pituitary cells from human pluripotent stem cells[J]. *Stem Cell Reports*, 2016, 6(6): 858-872.
- [26] Cox B, Laporte E, Vennekens A, *et al.* Organoids from pituitary as a novel research model toward pituitary stem cell exploration[J]. *J Endocrinol*, 2019, 240(2): 287-308.
- [27] Wataya T, Ando S, Muguruma K, *et al.* Minimization of exogenous signals in ES cell culture induces rostral hypothalamic differentiation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(33): 11796-11801.
- [28] Merkle FT, Maroof A, Wataya T, *et al.* Generation of neuropeptidergic hypothalamic neurons from human pluripotent stem cells[J]. *Development*, 2015, 142(4): 633-643.
- [29] Wang L, Meece K, Williams DJ, *et al.* Differentiation of hypothalamic-like neurons from human pluripotent stem cells[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(2): 796-808.
- [30] Ogawa K, Suga H, Ozone C, *et al.* Vasopressin-secreting neurons derived from human embryonic stem cells through specific induction of dorsal hypothalamic progenitors[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3615.
- [31] Mitsumoto K, Suga H, Sakakibara M, *et al.* Improved methods for the differentiation of hypothalamic vasopressin neurons using mouse induced pluripotent stem cells[J]. *Stem Cell Res*, 2019, 40: 101572.
- [32] Ozaki H, Suga H, Sakakibara M, *et al.* Differentiation of human induced pluripotent stem cells into hypothalamic vasopressin neurons with minimal exogenous signals and partial conversion to the naive state[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 17381.
- [33] Suga H, Kadoshima T, Minaguchi M, *et al.* Self-formation of functional adenohypophysis in three-dimensional culture[J]. *Nature*, 2011, 480(7375): 57-62.
- [34] Ozone C, Suga H, Eiraku M, *et al.* Functional anterior pituitary generated in self-organizing culture of human embryonic stem cells[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10351.
- [35] Kasai T, Suga H, Sakakibara M, *et al.* Hypothalamic contribution to pituitary functions is recapitulated *in vitro* using 3D-cultured human iPS cells[J]. *Cell Rep*, 2020, 30(1): 18-24.e5.
- [36] Miyake N, Nagai T, Suga H, *et al.* Functional lactotrophs in induced adenohypophysis differentiated from human iPS cells[J]. *Endocrinology*, 2022, 163(3): bqac004.
- [37] Kodani Y, Kawata M, Suga H, *et al.* EpCAM is a surface marker for enriching anterior pituitary cells from human hypothalamic-pituitary organoids[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 941166.
- [38] Taga S, Suga H, Nakano T, *et al.* Generation and purification of ACTH-secreting hPSC-derived pituitary cells for effective transplantation[J]. *Stem Cell Reports*, 2023, 18(8): 1657-1671.
- [39] Park SR, Kook MG, Kim SR, *et al.* A microscale 3D organ on a chip for recapitulating reciprocal neuroendocrine crosstalk between the hypothalamus and the pituitary gland[J]. *Biofabrication*, 2024, 16(2). doi: 10.1088/1758-5090/ad22f1.
- [40] Matsumoto R, Suga H, Aoi T, *et al.* Congenital pituitary hypoplasia model demonstrates hypothalamic OTX2 regulation of pituitary progenitor cells[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(2): 641-654.
- [41] Mac TT, Fauquier T, Jullien N, *et al.* Modeling corticotroph deficiency with pituitary organoids supports the functional role of *NFKB2* in human pituitary differentiation[J]. *Elife*, 2024, 12: RP90875.
- [42] Chakrabarti J, Pandey R, Churko JM, *et al.* Development of human pituitary neuroendocrine tumor organoids to facilitate effective targeted treatments of Cushing's disease[J]. *Cells*, 2022, 11(21): 3344.
- [43] Cheng J, Xie W, Chen Y, *et al.* Drug resistance mechanisms in dopamine agonist-resistant prolactin pituitary neuroendocrine tumors and exploration for new drugs[J]. *Drug Resist Updat*, 2024, 73: 101056.
- [44] Takebe T, Zhang B, Radisic M. Synergistic engineering: organoids meet organs-on-a-chip[J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 21(3): 297-300.
- [45] Li P, Chen P, Qi F, *et al.* High-throughput and proteome-wide discovery of endogenous biomolecular condensates[J]. *Nat Chem*, 2024, 16(7): 1101-1112.
- [46] de Barros NR, Wang C, Maity S, *et al.* Engineered organoids for biomedical applications[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, 203: 115142.
- [47] Wang H, Ning X, Zhao F, *et al.* Human organoids-on-chips for biomedical research and applications[J]. *Theranostics*, 2024, 14(2): 788-818.

(责任编辑: 张小利)