

专家述评



[专家简介] 郭清华, 博士, 解放军总医院第一医学中心内分泌科主任医师, 教授, 博士生导师。美国梅奥医学中心访问学者和博士后, 曾任解放军总医院海南医院内分泌科主任; 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。参与多项垂体下丘脑疾病指南或共识的制定; 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, 副主编、参编和参译多本书籍; 申请专利并授权 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。

下丘脑/垂体类器官的应用进展

肖燕^{1,2}, 王胜杰^{1,2}, 付蕾^{1,2}, 姜得悦^{1,2}, 叶玲彤^{1,2}, 郭清华²

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

摘要:下丘脑和垂体是机体内分泌系统的重要器官, 肿瘤、炎症、外伤、发育异常等均可导致下丘脑、垂体功能异常。目前, 由于缺乏相应表征特性的研究模型, 下丘脑和垂体的研究比较局限。下丘脑/垂体类器官是由干细胞在体外构建形成的三维微型器官, 其在细胞类型、组织结构和功能特性等方面与人体下丘脑/垂体高度一致, 在下丘脑/垂体疾病机制研究、药物筛选、再生医学等方面具有巨大的应用潜力。本文回顾近年该领域的研究进展, 并展望下丘脑/垂体类器官的潜在应用前景, 为下丘脑/垂体相关疾病的研究和再生医学临床转化提供思路。

关键词:下丘脑; 垂体; 类器官; 干细胞; 再生医学

中图分类号: R335+.1

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2025)06-0517-06

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.25012301

引用本文: 肖燕, 王胜杰, 付蕾, 等. 下丘脑/垂体类器官的应用进展 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (6): 517-522.

Advances in application of hypothalamic/pituitary organoids

XIAO Yan^{1,2}, WANG Shengjie^{1,2}, FU Lei^{1,2}, JIANG Deyue^{1,2}, YE Lingtong^{1,2}, GUO Qinghua²

¹Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; ²Department of Endocrinology, the First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: GUO Qinghua. Email: guoqinghua@301hospital.com.cn

Abstract: The hypothalamus and pituitary gland are critical components of the endocrine system, and various pathologies, including inflammation, trauma, and developmental anomalies, can result in hypothalamic and pituitary hypoplasia. Nevertheless, investigations concerning the hypothalamus and pituitary gland remain constrained by the paucity of research models possessing suitable characterization properties. Hypothalamic/pituitary organoids, which are micro-organs derived from stem cells cultured in a three-dimensional in vitro environment, exhibit a high degree of congruence with the human hypothalamus and pituitary gland in terms of cellular composition, structural organization, and functional attributes. These organoids hold significant promise for advancing the study of hypothalamic-pituitary disease mechanisms, facilitating drug screening, and contributing to regenerative medicine. This paper aims to review the recent research progress in this field and explore the potential prospective applications of hypothalamic/pituitary organoids and to propose novel approaches for researching hypothalamic/pituitary-related diseases, as well as for the clinical translation of regenerative medicine.

收稿日期: 2025-01-23

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)

第一作者: 肖燕, 博士, 医师. Email: xiaoy2810@163.com

通信作者: 郭清华, 博士, 主任医师, 博士生导师. Email: guoqinghua@301hospital.com.cn

Keywords: hypothalamus; pituitary; organoids; stem cells; regenerative medicine

Cited as: Xiao Y, Wang SHJ, Fu L, et al. Advances in the application of hypothalamic/pituitary organoids[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(6): 517-522.

下丘脑和垂体是人体极其重要的内分泌器官, 各种该部位的发育异常、炎症、肿瘤、外伤、自身免疫性疾病等, 均可引起不同程度的下丘脑和垂体功能异常, 如不能得到及时诊治, 严重者甚至可危及生命^[1-3]。下丘脑及垂体组织解剖位置隐蔽、结构微小, 导致病例标本采集困难, 极大地限制了人类下丘脑及垂体发育调控、疾病机制的研究。目前广为应用的动物模型和垂体细胞系与人体垂体组织相差甚远, 并且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^[4-5]。此外, 由于外源性垂体激素补充难以完美复现内源性激素分泌的生理节律以及存在药物脱靶等问题, 导致部分下丘脑及垂体疾病的治疗亦面临挑战。

类器官是一类由成体干细胞(adult stem cells, ASCs)或多能干细胞(pluripotent stem cells, PSCs)等在体外环境中诱导构建形成的三维微型器官^[5-6]。类器官能够模拟人体组织器官的空间结构、细胞类型及功能, 类器官技术有助于推动人体组织器官发育、疾病、治疗等领域的研究进展。自Sato等^[7]开创性地建立小鼠小肠类器官以来, 后续包括脑、视网膜、心脏、肺在内的多种组织特异性类器官相继成功构建^[8-13]。随着该技术的发展, 类器官在遗传发育、疾病机制、药物筛选、再生医学等领域已显现出优势。人下丘脑/垂体类器官的构建较为复杂, 国内外仅有个别实验室构建成功。因此, 本文对下丘脑/垂体类器官在疾病发病机制研究、药物筛选、个体化治疗等方面的应用进行总结并进行了展望, 以期为下丘脑/垂体领域的研究提供思路。

1 下丘脑/垂体发育及类器官构建的研究现状

下丘脑在结构、功能及发生上与垂体关系密切。下丘脑-垂体功能单元作为神经内分泌系统的高级调控中枢, 在机体发育、代谢、生殖等过程中发挥重要作用^[14]。下丘脑发育起源于髓索前中胚层, 由下丘脑区域的建立、区域的细化、神经元分化、神经元迁移及亚核形成等一系列复杂事件构成。既往研究显示, WNT信号的梯度表达有助于神经板前后轴的形成, 音猬基因(sonic hedgehog, SHH)的动态和瞬时表达调控中脑发育

的背腹侧模式, NK同源盒基因2.1(NK homeobox 2.1, NKX2.1)、空泡棘皮同源盒基因2(empty spiracles homeobox, EMX2)、远端缺失同源盒基因2(distal-less homeobox, DLX2)等转录因子及生长因子的联合表达可能在下丘脑边界的调节中发挥作用, 而下丘脑核团是由特定神经元的生成及迁移形成^[15-22]。

垂体同样是人体重要的内分泌腺体, 其发育过程包括口腔外胚层、初始囊、Rathke's囊、成年垂体4个阶段。垂体的发育和分化受到众多因子及信号通路的时空调控, 调控垂体发育和分化的信号通路包括NOTCH信号通路、WNT/ β -catenin信号通路、SHH信号通路、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)信号通路等, 转录因子包括配对样同源域转录因子1(paired-like homeodomain transcription factor 1, PITX1)、正齿状同源盒蛋白2(orthodenticle homeobox 2, OTX2)、LIM同源盒蛋白3(LIM homeobox 3, LHX3)、垂体特异性转录因子1先驱蛋白(prophet of Pit-1, PROP1)、POU结构与第1类同源盒蛋白1(POU class 1 homeobox 1, POU1F1)等, 这些因子和信号通路以一定的时间和空间顺序先后出现, 共同决定着垂体的发生和发育^[23-24]。

目前, 已有研究显示下丘脑类器官被成功构建。2021年Huang等^[25]通过双抗肌萎缩蛋白同源物抑制启动神经外胚层特化, 联合SHH激活和WNT信号抑制诱导下丘脑模式形成, 最终人诱导多能干细胞(human induced pluripotent stem cells, hiPSCs)形成表达NKX2.1、前神经褶同源盒基因(retina and anterior neural fold homeobox, RAX)等下丘脑祖细胞和神经元标志物的下丘脑弓状核类器官。此外, 神经肽能下丘脑神经元、下丘脑黑色素浓缩激素神经元等多种下丘脑神经元也相继构建成功^[26-27], 但目前不能构建模拟全部下丘脑区域及神经元功能的下丘脑类器官。

2011年Suga等^[28]研究显示小鼠胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)在化学限定培养基中高密度培养可发生聚集, 添加Smoothed(Smo)受体激动剂(sonic-hedgehog activator smoothed-agonist, SAG)后通过激活Shh信号诱导口腔外胚层表达Lhx3, 加入外源性骨形态发生蛋白4(bone

morphological protein 4, BMP4)后刺激垂体因子 Pitx1 和 Lhx3 表达, 并促使 Lhx3 细胞分化为促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH)细胞等内分泌细胞类型, 标志着鼠 ESCs 来源垂体类器官构建成功。2016年该团队通过添加 SAG、BMP4 等诱导人 ESCs 分化为口腔外胚层和腹侧下丘脑, 部分口腔外胚层增厚形成表达 LHX3 的 Rathke's 囊样结构。添加成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF2) 后可显著增加 LHX3⁺囊泡的数量, 且 LHX3⁺的囊状和非囊状结构中均出现了形态成熟、受下丘脑释放激素和糖皮质激素调控的 ACTH⁺细胞^[29]。2020年, 该团队进一步优化了培养方案, 具体方式包括改变每孔细胞数, 调整敲除血清替代物 (knockout serum replacement, KSR)、SAG 和 BMP4 浓度, 以及调控 BMP4 的添加时间等。优化培养方案后 hiPSCs 生成了包含口腔外胚层、神经外胚层区域在内的下丘脑-垂体类器官, 该类器官在发育过程中生成 RAX⁺/NKX2.1⁺下丘脑祖细胞样组织、促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin-releasing hormone, CRH)⁺细胞、精氨酸加压素 (arginine vasopressin, AVP) 细胞等多种细胞类型, 并且能够模拟垂体的 ACTH、催乳素 (prolactin, PRL) 分泌功能^[30]。2024年本课题组成功构建了人垂体基板类器官, 其成功构建标志着垂体类器官发育已进入实质性阶段^[31]。2025年我们通过优化培养条件, 成功构建了人垂体类器官。其功能特性与人垂体组织极为类似, 不仅能分泌垂体激素, 还可受外界因素的兴奋和抑制调节^[32]。

2 下丘脑及垂体类器官的应用

2.1 下丘脑/垂体发生发展机制研究

了解人类的发育是生物学的重要目标, 然而目前对人类发育的理解大部分都来自对病理标本的检查、非灵长类动物发育过程的观察、以模型动物为重点的实验研究, 这些组织标本和模型不能完全捕捉人类发育的独特动态特征。类器官具有近生理性生长、自我更新的特征, 并能够在一定程度上维持遗传信息的稳定性, 因此有助于观察组织器官发育的过程, 进而为深入探究胚胎发育、谱系特化等提供了良好的模型^[33-34]。目前通过类器官探究人下丘脑、垂体发育的研究有限, 但垂体细胞及垂体类器官的构建在一定程度上揭示了人类垂体发育的调控机制。有研究利用转化生长因子

(transforming growth factor- β , TGF- β) 和 BMP 抑制剂使人 ESCs 向无眼同源框蛋白 1 (sine oculis homeobox, SIX1)⁺前基板前体状态转变, 通过添加 SHH 进一步分化为表达 PITX1 和 LHX3 垂体基板样细胞, 约 30 d 后出现 ACTH⁺ 和生长激素 (growth hormone, GH)⁺ 的细胞, 研究支持起源于非神经外胚层的颅基板在垂体发育中发挥重要作用^[35]。该团队 2016 年的研究显示不同转录因子可促进垂体祖细胞向特定细胞类型分化, 如成纤维细胞生长因子 8 (fibroblast growth factor 8, FGF8) 单独处理可生成高比例的促肾上腺皮质激素细胞, FGF8 和骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein 2, BMP2) 混合处理可诱导产生较高比例的生长激素细胞和催乳素细胞, BMP2 单独处理可诱导产生促性腺激素细胞^[36]。

2.2 下丘脑/垂体疾病建模及发病机制研究

类器官的主要应用之一是构建疾病模型, 特别是胚系突变引起的疾病。类器官的分化过程类似于胚胎发育过程, 因此适于先天性或遗传性基因突变所致下丘脑/垂体疾病的建模。Huang 等^[25]利用 Prader-Willi 综合征 (Prader-Willi syndrome, PWS) 患者 iPSCs 构建下丘脑弓状核类器官探究 Prader-Willi 患者下丘脑弓状核发育的细胞和分子机制, 结果显示 PWS 患者类器官发育过程中神经祖细胞分化及胶质细胞生成异常, 且存在电生理活动减弱、瘦素反应异常等功能缺陷; 转录组结果提示 PWS 的发病机制可能与神经发育和突触功能受损、代谢异常、炎症反应增强有关, 这一研究为 PWS 疾病机制研究提供了重要线索。2020年 Matsumoto 等^[37]利用先天性垂体发育不良 (congenital pituitary hypoplasia, CPH) 患者 iPSCs 构建了携带 OTX2 基因杂合突变的垂体类器官, 并通过构建的类器官模型探究 CPH 的发病机制, 结果显示 OTX2 基因突变类器官的垂体祖细胞凋亡增加, 垂体细胞分化受损, OTX2 在垂体发育中的潜在作用机制可能是下丘脑中的 OTX2 通过下丘脑成纤维细胞生长因子 10 (fibroblast growth factor 10, FGF10) 调节口腔外胚层 LHX3 的表达进而调控垂体祖细胞的增殖活力和分化潜能。2024年 Mac 等^[38]利用基因编辑技术构建携带核因子 κ B 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 突变导致参与垂体祖细胞生成 (HESX1、PITX1、LHX3)、下丘脑分泌因子

(BMP4、FGF8、FGF10)、上皮-间质转化、谱系前体发育(TBX19、POU1F1)和促肾上腺皮质激素细胞终末分化[前蛋白转化酶枯草溶菌素1型(proprotein convertase subtilisin/kexin type 1, PCSK1)、阿黑皮素原(proopiomelanocortin, POMC)]的基因表达发生变化,且促肾上腺皮质激素细胞数量急剧减少,为NFkB2在内分泌表型中的直接作用提供了有力证据。

除了上述发育异常疾病外,类器官已应用于垂体炎领域。2019年Kanie等^[39]利用患者iPSCs衍生的垂体类器官探究抗PIT-1垂体炎的发病机制,结果表明抗PIT-1垂体炎的发病机制可能与细胞毒性T淋巴细胞有关。

以上研究结果均显示,下丘脑/垂体类器官与CRISPR/Cas9基因编辑、患者来源iPSC的重编程等多种技术的联合应用为垂体下丘脑疾病发生机制和特定基因功能的研究提供了新的途径和平台。

2.3 下丘脑/垂体疾病治疗及药物筛选

目前下丘脑垂体类器官在药物筛选领域的应用较少。2024年Park等^[40]通过构建的下丘脑-垂体轴芯片筛选出丝氨酸蛋白酶抑制蛋白B族成员2(serpin family B member 2, SERPINB2)作为预测下丘脑和垂体神经内分泌毒性的可靠生物标志物,并开发出具有荧光报告系统的下丘脑-垂体轴神经内分泌毒性检测平台,为候选药物的筛选及评估提供了高效、准确的途径。此外已有多种垂体神经内分泌肿瘤构建成功并用于药物筛选测试。2025年Cui等^[41]用促肾上腺皮质激素细胞瘤、促性腺细胞瘤、生长激素细胞腺瘤、催乳素细胞腺瘤等垂体神经内分泌肿瘤患者的肿瘤组织成功构建具有亲代肿瘤细胞组织结构、基因突变特征、病理亚型、生物标志物和微环境的类器官,并对生成的不同亚型类器官进行肿瘤化疗药物、分子靶向药物、抗分泌药物、内分泌治疗药物的测试。2023年Mallick等^[42]利用垂体神经内分泌肿瘤类器官探究糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)拮抗剂米非司酮和Relacorilant两种药物对ACTH分泌、肿瘤细胞增殖和凋亡的影响,结果显示米非司酮诱导生长抑素受体2(somatostatin receptor 2, SSTR2)表达,促进ACTH分泌及肿瘤细胞增殖;Relacorilant诱导生长抑素受体5(somatostatin receptor 5, SSTR5)表达,促进肿瘤细胞凋亡,ACTH诱导分泌作用较小,为库欣病的治疗提供了新的潜在方案。此外,2024年Cheng

等^[43]利用多巴胺激动剂耐药的泌乳素瘤类器官进行药物筛选,结果显示染料木黄酮能够抑制垂体肿瘤细胞系和类器官的增殖,促进肿瘤细胞凋亡,是一种治疗多巴胺激动剂耐药泌乳素瘤的潜在有效治疗药物。以上研究提示,下丘脑垂体类器官模型已开始用于评估垂体疾病药物治疗反应、测试药物治疗的有效性和安全性、筛选出对垂体疾病患者有效的治疗方案,对实现垂体下丘脑疾病个性化的临床治疗具有重要价值。

2.4 再生医学及移植

下丘脑、垂体功能减退的主要干预方式为靶腺激素的替代治疗。由于外源激素不能模拟生理激素的状态,易导致器官代谢紊乱等不良反应,甚至影响患者的预期寿命。功能性的下丘脑/垂体细胞或组织移植有望实现近生理水平的调控性激素分泌,进而维持激素的动态稳定,这是理想的临床治疗模式。类器官作为细胞存活、高效扩增的载体,为下丘脑/垂体疾病的治疗带来了新的希望。已有研究将垂体类器官移植到垂体功能减退小鼠模型体内,移植后类器官体内生长良好,小鼠体内的ACTH激素水平升高,小鼠生存率升高^[29]。然而值得注意的是移植安全性问题,类器官移植安全性要求移植部位精准、免疫排斥风险最小化。多数类器官移植手术以微创形式操作,而下丘脑/垂体类器官的原位移植难以实现。目前对于下丘脑/垂体类器官的移植部位尚存在争议,文献中报道的移植部位包括肾被膜下移植、皮下脂肪组织移植^[44-45]。肾被膜下由于血管丰富,通常作为类器官模型的移植部位,但手术操作难度大,且不能直观监测类器官的生长变化,因此限制了其应用。皮下移植操作简单,2023年Sasaki等^[45]对垂体类器官进行皮下移植,结果显示腹股沟皮下白色脂肪组织移植鼠的基线及CRH刺激后ACTH水平显著高于假手术及背侧乏血管区移植鼠,显示皮下血管丰富部位移植可能更具有优势。2024年Wang等^[46]将体外培养的胰岛移植入患者腹直肌鞘膜下,移植物能够持续生存并保持激素分泌功能,且移植后便于随访监测,因此腹直肌鞘膜下移植方案也为下丘脑/垂体类器官的移植应用提供了思路。由此可见,虽然下丘脑、垂体类器官的应用面临诸多挑战,但下丘脑/垂体类器官的出现为其在再生医学领域的研究与发展开辟了新的道路。

3 下丘脑/垂体类器官应用的局限性

类器官作为一种新兴的研究模型,在生物医学领域展现出巨大的潜力。然而,类器官技术仍存在诸多局限性,限制了其临床应用。

在结构和功能方面,目前大多数类器官模型不能完全模拟真实器官的结构及组织微环境。真实下丘脑/垂体细胞类型复杂,具有特定的空间分布,且存在细胞-细胞、细胞-基质的相互作用。然而,类器官难以包含所有的细胞种类,如缺乏神经支配、完整的血管及免疫系统,导致下丘脑/垂体类器官在疾病机制探讨、药物代谢、营养供应等方面与真实下丘脑/垂体器官存在差异^[47-48]。

类器官培养存在差异。下丘脑/垂体类器官的构建需要特定的培养基和生长因子。干细胞数量与质量、生长因子的浓度、生长因子添加时间和顺序、培养基配制等诸多因素都会影响类器官的生长和分化,导致下丘脑/垂体类器官结构和功能出现差异。2024年Asano等^[49]开发了一种深度学习模型,该模型能在类器官生长早期对下丘脑/垂体类器官的发育分化进行预测,有望提高类器官培养效率及质量。其次不同个体来源的细胞或组织培养的类器官也具有较大差异,因此类器官的研究结果在不同个体的重复性受到挑战^[50-51]。

4 结语

下丘脑/垂体类器官是内分泌领域的研究热点,也是难点和瓶颈问题。它不仅是探究下丘脑、垂体生理发育的有效模型,还可通过基因编辑技术甚至利用患者来源的类器官模型精准深入探究下丘脑、垂体疾病的发生机制,为下丘脑、垂体相关的基础和转化医学研究提供了新途径,在神经内分泌研究中展现出巨大的发展潜力。尽管类器官技术存在上述局限性,但随着共培养体系构建、类器官-组织工程等技术创新,未来有望构建下丘脑/垂体类器官与间质、神经、血管等组织结构结合的完整体系,实现类器官与多种组织相互作用,为生物医学领域发展带来更多突破,最终使下丘脑/垂体类器官技术在临床应用取得实质突破。

作者贡献 肖燕: 论文撰写; 王胜杰、付蕾、姜得悦、叶玲彤: 文献调研, 文章纲要构建; 郭清华: 文章设计构思, 审读修订, 监督指导。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- 1 Santiago-Andres Y, Golan M, Fiordelisio T. Functional pituitary networks in vertebrates [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 11: 619352.
- 2 Alatzoglou KS, Gregory LC, Dattani MT. Development of the pituitary gland [J]. *Compr Physiol*, 2020, 10 (2): 389-413.
- 3 Marques JVO, Boguszewski CL. Fertility issues in aggressive pituitary tumors [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2020, 21 (2): 225-233.
- 4 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.
- 5 Tang XY, Wu SS, Wang D, et al. Human organoids in basic research and clinical applications [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7 (1): 168.
- 6 Corró C, Novellademunt L, Li VSW. A brief history of organoids [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 319 (1): C151-C165.
- 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 Xu HX, Jiao DC, Liu AG, et al. Tumor organoids: applications in cancer modeling and potentials in precision medicine [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15 (1): 58.
- 9 Mitrofanova O, Nikolaev M, Xu Q, et al. Bioengineered human colon organoids with in vivo-like cellular complexity and function [J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31 (8): 1175-1186.
- 10 Sidhaye J, Knoblich JA. Brain organoids: an ensemble of bioassays to investigate human neurodevelopment and disease [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28 (1): 52-67.
- 11 Kim H, Kamm RD, Vunjak-Novakovic G, et al. Progress in multicellular human cardiac organoids for clinical applications [J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29 (4): 503-514.
- 12 Joo H, Min S, Cho SW. Advanced lung organoids for respiratory system and pulmonary disease modeling [J]. *J Tissue Eng*, 2024, 15: 20417314241232502.
- 13 LeSavage BL, Suhar RA, Brogiere N, et al. Next-generation cancer organoids [J]. *Nat Mater*, 2022, 21 (2): 143-159.
- 14 Fong H, Zheng J, Kurrasch D. The structural and functional complexity of the integrative hypothalamus [J]. *Science*, 2023, 382 (6669): 388-394.
- 15 Romanov RA, Tretiakov EO, Kastrić ME, et al. Molecular design of hypothalamus development [J]. *Nature*, 2020, 582 (7811): 246-252.
- 16 Herb BR, Glover HJ, Bhaduri A, et al. Single-cell genomics reveals region-specific developmental trajectories underlying neuronal diversity in the human hypothalamus [J]. *Sci Adv*, 2023, 9 (45): eadf6251.
- 17 Morales-Delgado N, Castro-Robles B, Ferrán JL, et al. Regionalized differentiation of CRH, TRH, and GHRH peptidergic neurons in the mouse hypothalamus [J]. *Brain Struct Funct*, 2014, 219 (3): 1083-1111.
- 18 Wang W, Lufkin T. The murine Otp homeobox gene plays an essential role in the specification of neuronal cell lineages in the developing hypothalamus [J]. *Dev Biol*, 2000, 227 (2): 432-449.
- 19 Acampora D, Postiglione MP, Avantaggiato V, et al. Progressive impairment of developing neuroendocrine cell lineages in the hypothalamus of mice lacking the Orthopedia gene [J]. *Genes Dev*, 1999, 13 (21): 2787-2800.
- 20 Blechman J, Borodovsky N, Eisenberg M, et al. Specification of hypothalamic neurons by dual regulation of the homeodomain

- protein Orthopedia [J]. *Development*, 2007, 134 (24): 4417-4426.
- 21 Jo YH, Chua S Jr. Transcription factors in the development of medial hypothalamic structures [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 297 (3): E563-E567.
- 22 Nakai S, Kawano H, Yudate T, et al. The POU domain transcription factor Brn-2 is required for the determination of specific neuronal lineages in the hypothalamus of the mouse [J]. *Genes Dev*, 1995, 9 (24): 3109-3121.
- 23 Zhang S, Cui YL, Ma XY, et al. Single-cell transcriptomics identifies divergent developmental lineage trajectories during human pituitary development [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 5275.
- 24 Leal H, Carvalhas-Almeida C, Álvaro AR, et al. Modeling hypothalamic pathophysiology in vitro for metabolic, circadian, and sleep disorders [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 35 (6): 505-517.
- 25 Huang WK, Wong SZH, Pather SR, et al. Generation of hypothalamic arcuate organoids from human induced pluripotent stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28 (9): 1657-1670.
- 26 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.
- 27 Wang LH, 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.
- 28 Suga H, Kadoshima T, Minaguchi M, et al. Self-formation of functional adenohypophysis in three-dimensional culture [J]. *Nature*, 2011, 480 (7375): 57-62.
- 29 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.
- 30 Kasai T, Suga H, Sakakibara M, et al. Hypothalamic contribution to pituitary functions is recapitulated in vitro using 3D-cultured human iPSCs [J]. *Cell Rep*, 2020, 30 (1): 18-24.
- 31 王胜杰, 姜得悦, 秦巧臻, 等. 三维垂体基板类器官的构建和鉴定 [J]. *解放军医学院学报*, 2024, 45 (6): 624-630.
- 32 Wang SJ, Jiang DY, Xiao Y, et al. Human pituitary organoids: transcriptional landscape deciphered by scRNA-seq and stereo-seq, with insights into SOX3's role in pituitary development [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12 (14): e2414230.
- 33 Fiorenzano A, Sozzi E, Birtele M, et al. Single-cell transcriptomics captures features of human midbrain development and dopamine neuron diversity in brain organoids [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 7302.
- 34 Chiaradia I, Lancaster MA. Brain organoids for the study of human neurobiology at the interface of in vitro and in vivo [J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23 (12): 1496-1508.
- 35 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.
- 36 Zimmer B, Piao JH, 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.
- 37 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.
- 38 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.
- 39 Kanie K, Bando H, Iguchi G, et al. Pathogenesis of anti-PIT-1 antibody syndrome: pit-1 presentation by HLA class I on anterior pituitary cells [J]. *J Endocr Soc*, 2019, 3 (11): 1969-1978.
- 40 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/OL]. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/ad22f1>.
- 41 Cui R, Duan H, Hu WM, et al. Establishment of human pituitary neuroendocrine tumor derived organoid and its pilot application for drug screening [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2025, 110 (3): e827-e840.
- 42 Mallick S, Chakrabarti J, Eschbacher J, et al. Genetically engineered human pituitary corticotroph tumor organoids exhibit divergent responses to glucocorticoid receptor modulators [J]. *Transl Res*, 2023, 256: 56-72.
- 43 Cheng JH, Xie WY, Chen YY, 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 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.
- 45 Sasaki H, Suga H, Takeuchi K, et al. Subcutaneous transplantation of human embryonic stem cells-derived pituitary organoids [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1130465.
- 46 Wang SS, Du YY, Zhang BY, et al. Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient [J]. *Cell*, 2024, 187 (22): 6152-6164.
- 47 Andrews MG, Kriegstein AR. Challenges of organoid research [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2022, 45: 23-39.
- 48 Garreta E, Kamm RD, Chuva de Sousa Lopes SM, et al. Rethinking organoid technology through bioengineering [J]. *Nat Mater*, 2021, 20 (2): 145-155.
- 49 Asano T, Suga H, Niioka H, et al. A deep learning approach to predict differentiation outcomes in hypothalamic-pituitary organoids [J]. *Commun Biol*, 2024, 7 (1): 1468.
- 50 Gu YY, Zhang WC, Wu XM, et al. Organoid assessment technologies [J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13 (12): e1499.
- 51 Gjorevski N, Nikolaev M, Brown TE, et al. Tissue geometry drives deterministic organoid patterning [J]. *Science*, 2022, 375 (6576): eaaw9021.

(责任编辑:孟晓彤)