于 杨 课 题 组 · 教 学 网 页 说 明 书

血浆脂蛋白代谢模拟 · 使用说明书

LipoKinetics v5 —— 基于 ODE 与 Michaelis-Menten 动力学的脂蛋白代谢实时模拟（含跨物种、SREBP-2 负反馈闭环、三轨对比、练习模式）

适用对象：生物化学 / 动脉粥样硬化学 / 实验动物学 / 临床血脂教学　　版本：v5　　编制：于杨课题组

1. 这个页面能做什么

本页把血浆中五类主要脂蛋白（CM、VLDL、IDL、LDL、HDL）与 CM 残粒（CMR）当作相互转化的“池”，每个脂蛋白再拆成**胆固醇池 + 甘油三酯池**（共 13 个状态变量），用一组常微分方程（ODE）描述它们的生成、水解、转运与清除，酶促步骤采用 Michaelis-Menten 饱和动力学。你可以：

- 实时拖动 **12 个滑块**（指数刻度 0.1×–10×）改变酶活性、受体表达与分泌速率，切换后**直接解稳态**（ds/dt=0），立刻看到各脂蛋白池的真实稳态浓度；
- 一键载入 **9 个内置临床场景**（正常、家族性高胆固醇血症、高甘油三酯血症、代谢综合征、他汀、PCSK9 抑制剂、贝特类、CETP 抑制剂、LCAT 缺陷）；
- 切换 **6 个物种**（人 / 小鼠 / 大鼠 / 金黄地鼠 / 兔 / 小型猪）与饲料造模条件，直接对比脂蛋白谱差异；
- 点「🐭 跨物种」弹窗看**人 / 小鼠 / 金黄地鼠三轨并排**的模型稳态对比（HDL-C 占比、LDL-C、CETP 通量）；
- 观察代谢通路动画（粒子数量随浓度缩放）与浓度—时间曲线；
- 点「📩 导出」把当前稳态导出为 CSV；点「✏️ 练习」做 5 道预测题（判定由模型真稳态计算）；
- 粘贴英文摘要自动识别定量描述并映射为参数；生成携带物种/条件的分享链接。

2. 界面布局

左栏 · 物种与实时读数

物种与模型切换：6 个物种按钮；下方下拉框选饲料与造模条件

本条件文献值卡片（TC / HDL-C / LDL-C / TG + 出处 + 偏差标记）

血浆脂蛋白浓度（每项显示「胆固醇 / 甘油三酯」双数值）

临床指标（TC、TG、LDL-C、HDL-C、非 HDL-C、AIP、FFA + 文献值对照）

通量速率（各转化步骤瞬时速率，mg/dL/h）

中栏 · 可视化

上半：代谢通路动画画布（小肠、肝脏、外周组织、血液循环、动脉壁）

下半：浓度—时间曲线（Chart.js 实时绘制）

右栏 · 操作区（四个标签页）

病理 Scenarios：9 个临床场景

参数 Params：12 个滑块（指数刻度）

物种 Species：当前物种详情 + 跨物种对比柱图

知识库 Info：脂蛋白与器官知识卡

3. 快速上手（建议按此顺序）

1. 页面打开后处于“就绪”状态（默认物种＝人）。点击右上角 `▶ 运行` 开始模拟。
2. 需要讲动物模型时，先在左栏“物种与模型”点物种按钮，再选饲料 / 造模条件；左栏显示该条件的文献血脂值与出处。
3. 在右栏“临床场景模拟”中点一个场景，参数滑块自动跳到该场景数值，**界面立即刷新为新稳态**（不再需要等数十秒积分逼近）。
4. 需要人工干预时拖动右栏滑块（1.00× = 正常水平 100%，指数刻度便于在低倍区精细调节）。
5. 点击任一浓度条目可把信息卡切到该脂蛋白的详细说明；随时点 `↻ 重置` 回到基线。

4. 运行控制

控件	作用	说明
▶ 运行 / 暂停	启动或冻结模拟	暂停后仍可拖动滑块
↻ 重置	回到基线状态	时间归零，曲线清空
− / + 速度	调节推演速度	1× 至 10×
📚 文献	经验证的文献来源	弹窗按页显示，支持 ← / → 翻页
🐭 跨物种	跨物种对比弹窗	对比柱图 + **三轨并排模型稳态对比**
📄 导入	论文导入自动调参	详见第 8 节
📩 导出	导出当前稳态为 CSV	各池浓度 / 临床指标 / 通量速率，Excel 可直接打开
✏️ 练习	练习模式	5 道预测题，判定由模型真稳态计算
🌙 / ☀️	夜间 / 白天模式	选择会记忆
EN / 中	中英文界面切换	全页文案、图表轴、画布标注同步切换

5. 内置临床场景预设

9 个场景的参数均为「相对基线的倍率」；切换后界面显示的是该场景的**真稳态**数值。他汀与 PCSK9 抑制剂经 LDLR 上调，但**机制不同**（见第 5.1 节）。

场景	参数变化（× 正常）	预期表型（模型稳态）
正常生理	全部 1.0	TC 175 · TG 100 · LDL-C 100 · HDL-C 50 mg/dL
家族性高胆固醇血症（FH）	LDLR 0.55	LDL-C ≈ 329（+229%），HDL-C 基本不变
高甘油三酯血症（HTG）	LPL 0.55，VLDL 分泌 1.10，CM 分泌 1.40，CETP 1.25	TG ≈ 457（+357%）；LDL-C 不升反降（级联受阻）；HDL-C↓
代谢综合征（MetSyn）	LPL 0.60，VLDL 分泌 1.08，CETP 1.50，PLTP 1.30，HDL 新生 0.75	TG ≈ 315；HDL-C ≈ 37（−25%）；LDL-C 略降
他汀类药物	胆固醇合成（hepFC_synth）0.16	LDL-C ≈ 49（−51%），HDL-C 基本不变
PCSK9 抑制剂	LDLR 1.47	LDL-C ≈ 42（−58%），HDL-C 基本不变
贝特类药物	LPL 1.20，VLDL 分泌 0.85，HDL 新生 1.50	TG ≈ 62（−38%）；HDL-C ≈ 57（+14%）；LDL-C 基本不变
CETP 抑制剂	CETP 0.29	HDL-C ≈ 88（+77%），LDL-C ≈ 69（−31%）
LCAT 缺陷	LCAT 0.05，HDL 新生 1.20	HDL-C ≈ 33（−34%），TG 基本不变

5.1 他汀为什么能降 LDL-C？—— 模型内置的 SREBP-2 负反馈闭环

他汀场景**不再直接给定 LDLR 倍数**，而是下调「胆固醇合成（hepFC_synth）」到 0.16×。模型内置的负反馈链是：

抑制 HMGCR → 肝胆固醇合成↓ → SREBP-2 活化 → LDLR 上调 → LDL-C 下降约 50%

学生可以自行验证：把「胆固醇合成」滑块从 1.0 逐步拖到 0.2，观察 LDL-C 随之下滑——这就是他汀的因果链，LDLR 的上调由系统内生产生，而非"拍脑袋给的倍数"。同理，VLDL 分泌↑ 会"把胆固醇带出肝脏"、降低肝胆固醇压力、经 SREBP-2 上调 LDLR，因此**VLDL 过量分泌时 LDL-C 不升反降**。

> 教学提示：把"正常生理"与任一病理场景并排跑一遍对比方向；再加载对应药物场景演示"同一指标、不同机制"（他汀经 SREBP-2 上调 LDLR 降 LDL-C，PCSK9 抑制剂直接阻断 LDLR 降解，贝特经 PPARα 升 LPL 降 TG）。

6. 跨物种模式（人 / 小鼠 / 大鼠 / 金黄地鼠 / 兔 / 小型猪）

左栏顶部"物种与模型"提供 6 个物种。点物种按钮即切换模型基础参数（最关键的是 CETP 是否表达），再用下拉框选饲料 / 造模条件。切换后所有读数、曲线与临床指标按新物种重新标定。

物种	主要脂蛋白	血浆 CETP	普通饲料 TC（mg/dL）	HDL-C / TC
👨 人	LDL	有（活性高）	150–200	≈29%
🐭 小鼠	HDL	无（进化丢失）	60–80	70–80%
🐀 大鼠	HDL	无（进化丢失）	50–70	≈72%
🐹 金黄地鼠	HDL（普通）→ LDL（高胆固醇）	有（功能性，活性约 60%）	76–128	≈77%
🐇 兔	β-VLDL	有（活性高）	40–60	≈39%
🐖 小型猪	LDL	mRNA 有 · 血浆活性无	80–120	≈36%

> **为什么小鼠 HDL 这么高？** 小鼠肝脏不表达 CETP（该基因在鼠类进化中丢失），HDL 中的胆固醇酯转不出去，于是 HDL 蓄积、HDL-C 占 TC 的 70–80%。人、兔有 CETP，胆固醇酯可转给 apoB 脂蛋白，故以 LDL 为主。**金黄地鼠是与小鼠同属啮齿类、却保留了 CETP 的关键对照**——把「小鼠 · 高脂」与「金黄地鼠 · 高脂高胆固醇」并排，LDL 是否成为主要胆固醇载体立刻可见，这把「CETP 有无」隔离成唯一自变量。

6.1 三轨并排对比（人 / 小鼠 / 金黄地鼠）

点右上角 🐭 跨物种，弹窗内「三轨并排 · 模型稳态」区块对三个物种各跑一个模型实例，并排显示 HDL-C 占 TC、LDL-C、CETP 通量与活性，配蓝（HDL）/红（LDL）横条：

物种	CETP 活性	LDL-C	HDL-C	HDL-C 占 TC
👨 人	100%	100	50	29%
🐭 小鼠	0%	11	52	74%
🐹 金黄地鼠	60%	12	99	77%

每个物种下的造模条件均标注文献值出处；少数条件讲稿只给了定性描述，页面标注 ⚠ **示意**，课堂引用请勿当作实测数据。斑马鱼等讲稿未给出血脂常值，未纳入物种切换。

7. 可调参数说明（12 个 · 指数刻度）

滑块采用**指数刻度**：0.1×–10×，1.00× 恰在正中，低倍区（0.1×、0.3×）可精细调节；双击滑块复位到 1.00×。

参数	全称与含义	生理作用
LPL	脂蛋白脂肪酶	水解 CM/VLDL 中的 TG，决定 TG 水平；其活性也决定 VLDL→IDL→LDL 级联的顺畅度
HL	肝脂肪酶	水解 IDL/HDL 中的 TG，推动 IDL→LDL、清除富 TG 的 HDL
LCAT	卵磷脂-胆固醇酰基转移酶	酯化游离胆固醇，使新生 HDL 成熟为球形 HDL
CETP	胆固醇酯转运蛋白	把 HDL 的胆固醇酯换给 VLDL/LDL、反向运 TG 入 HDL；HDL-C↓、LDL-C↑
PLTP	磷脂转运蛋白	把富 TG 脂蛋白的表面磷脂转给 HDL
LDLR	LDL 受体	清除 LDL/IDL，决定 LDL-C；受 SREBP-2 负反馈调控
SR-BI	B 类清道夫受体	肝脏选择性摄取 HDL 胆固醇酯，逆转运最后一步
ABCA1	胆固醇外排转运体	把外周细胞胆固醇交给新生 HDL
肝脏 VLDL 分泌	内源性途径输入	肝输出 VLDL；↑ 会把胆固醇带出肝脏、经 SREBP-2 上调 LDLR
肠道 CM 分泌	外源性途径输入	肠道输出乳糜微粒，代表膳食脂肪负荷
胆固醇合成	HMGCR 通量（hepFC_synth）	肝从头合成；↓ 触发 SREBP-2 活化 → LDLR 上调（他汀的因果链）
HDL 新生	apoA-I 分泌（HDL_nascent）	HDL 胆固醇的来源

8. 论文导入与自动调参

1. 点 `导入`，粘贴英文摘要或关键发现段落。
2. 点“提取发现”，系统识别与脂蛋白代谢相关的定量描述（如 “reduced LDL-C by 40%”）。
3. 确认映射无误后点“应用调整并运行模拟”。

> 识别结果仅供参考，请人工核对后再应用。

9. 分享参数链接

点 `分享参数`，系统把当前 **12 个滑块数值 + 物种 + 造模条件**写入网址查询串并复制。对方打开即自动载入同一套参数（先应用物种、再应用滑块）。

10. 结果怎么看

10.1 浓度与临床指标

左栏读数单位为 mg/dL。常用参考区间（成人空腹，仅作量级参照）：

指标	合适水平	升高/降低的意义
总胆固醇 TC	< 200 mg/dL	受 LDL-C 与 HDL-C 共同影响
甘油三酯 TG	< 150 mg/dL	反映 CM/VLDL 及其残粒的堆积
LDL-C	< 100 mg/dL	动脉粥样硬化的主要驱动因素
HDL-C	男 > 40、女 > 50 mg/dL	过低提示逆转运能力不足
非 HDL-C	< 130 mg/dL	含所有致动脉粥样硬化脂蛋白的胆固醇
AIP	< 0.11 低危	log10(TG/HDL-C)，均以 mmol/L 计

10.2 时间尺度与「半衰期」口径（重要）

本模型只演示**稳态数值**，不演示「起效时间」。各池的"半衰期"有两种口径，请勿混用：

- **LDL**：平均周转半衰期（FCR 口径）**2.5 天**；边际半衰期约 **5.3 天**——因 LDLR 已接近饱和，边际清除率低于平均清除率（正常生理，非模型错误）。
- **HDL**：apoA-I 颗粒周转约 **4 天**（文献 4.4 天，FCR 0.24/天）；胆固醇交换（LCAT/CETP 驱动）约 1 天量级。模型未单独建 apoA-I 池，故 cHDL 的数值半衰期显示为偏快，这是已知简化。

10.3 通量与通路

左栏"通量速率"给出各转化步骤的瞬时速率（mg/dL/h）；中栏画布以粒子动画呈现三条主线（外源性、内源性、胆固醇逆转运），**粒子数量随该脂蛋白浓度缩放**，鼠标悬停器官可看功能说明。

11. 四个可直接用于课堂的演示脚本

1. **LDLR 决定 LDL-C**：载入 FH 场景（LDL-C 329）→ 把 LDLR 从 0.55 拖到 1.00，观察 LDL-C 回落。说明受体介导清除是 LDL-C 的第一决定因素。
2. **LPL 与 TG**：载入 HTG 场景（TG 457）→ 把 LPL 从 0.55 拖到 1.00，TG 快速下降；说明"水解能力"与"生成负荷"共同决定 TG，且 LPL 下降还会让 LDL-C 不升反降。
3. **他汀的因果链（SREBP-2）**：正常场景下把「胆固醇合成」从 1.00 拖到 0.2，观察 LDL-C 下滑而 HDL-C 基本不变；讲解「抑制 HMGCR → SREBP-2 → LDLR ↑」这条闭环。
4. **一秒看懂"小鼠 HDL 高"**：左栏依次点「人 → 小鼠 → 金黄地鼠」，再点 🐭 跨物种 看三轨并排；结论：不是小鼠 HDL 特别能干，而是它丢了 CETP、胆固醇酯运不出去。

12. 模型假设与局限

本模型的 Vmax/Km 属于**有效参数**：为保证 ODE 系统在基线状态达到数学稳态（ds/dt ≈ 0）而校准，**并非直接引用文献中的体外动力学常数**。模型能正确再现各病理场景的**定性**表型变化，但不应作为定量药代动力学预测的依据。

- 模型为一房室、集中参数近似，不区分血管内与组织间室；不含餐后动态负荷，除非手动提高「肠道 CM 分泌」。
- 切换场景 / 拖滑块后直接解稳态（ds/dt=0），**不做时间积分逼近**；因此「起效时间」不可按模型时间读。
- SREBP-2 负反馈采用稳态近似（因子 = hepFC_synth^(-α) × VLDLsec^β），未建独立的肝胆固醇池与动态过程，只能演示稳态方向与因果链，不能演示「抑制后几天起效」。
- 不模拟脂蛋白(a)、小而密 LDL 的颗粒异质性（代谢综合征场景仅定性提示该倾向）；不含药物 PK/PD 时程。
- 跨物种模块同样用"有效参数"：每个物种的 Vmax/Km 以该物种文献血脂值为目标标定，用于讲清**定性**差异，不代表真实速率常数；标注「⚠ 示意」的条件无文献实测值支撑，不可引用为数据。

13. 参考文献（均经 PubMed / ISBN 核实）

[1] Rifai N, et al. *Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins.* In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 6th ed. Elsevier, 2017. ISBN 978-0-323-35921-4（基线浓度范围）

[2] Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 343:425–430 (1990). PMID 1967820

[3] Herz J, Strickland DK. LRP: a multifunctional scavenger and signaling receptor. *J Clin Invest* 108:779–784 (2001). PMID 11560943

[4] Nordestgaard BG, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction. *JAMA* 298:299–308 (2007). PMID 17635890

[5] Barter PJ, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 357:2109–2122 (2007). PMID 17984165

[6] Acton S, et al. Identification of scavenger receptor SR-BI as an HDL receptor. *Science* 271:518–520 (1996). PMID 8560269

[7] Vélez-Carrasco W, et al. Human apolipoprotein A-I kinetics within TRL and HDL. *J Lipid Res* 40:1695–1700 (1999). PMID 10484617（apoA-I FCR 0.239/天 → 平均停留 4.37 天）

[8] Stephens & Sanders. 金黄地鼠标准饲料血浆血脂基线. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 54(3):353–358 (2015). PMID 26224433（开放获取）

[9] Zeng L, et al. Rodent Models for Atherosclerosis. *Int J Mol Sci* 2025;27(1):378. DOI 10.3390/ijms27010378 · PMID 41516253（开放获取；各品系造模后 TC/TG 实测值）

[10] Hogarth CA, et al. *Comp Biochem Physiol B* 2003;135(2):219–229. PMID 12798933（小鼠/大鼠 CETP 基因无功能）

[11] 跨物种 CETP 活性：Pussinen PJ, et al. *J Lipid Res* 1997（PMID 9254072）；Guyard-Dangremont V, et al. 1998（PMID 9787811）；Dixon JL, et al. 1999（PMID 10591679，猪 LDL-C ≈ TC 57%）。完整 15 条见页面「📚 文献」弹窗

本页面为于杨课题组制作，仅供学习交流使用；如有建议或疑问，请在公众号「于杨课题组」留言。

本页面为于杨课题组制作 · 鲁ICP备2026049310号 | 鲁公网安备37010402441672号

说明书版本 v5 · 对应网页版本 LipoKinetics v5 · 更新日期 2026-09-30（SREBP-2 负反馈闭环、k_il 与 LPL 挂钩、金黄地鼠、三轨对比、粒子数随浓度、导出/练习、半衰期口径说明）