



## Views &amp; Comments

## 熵原理解读人类疾病和衰老

王志国

Department of Pharmacology & State-Province Key Laboratories of Biomedicine-Pharmaceutics of China & Key Laboratory of Cardiovascular Medicine Research, Ministry of Education, College of Pharmacology, Harbin Medical University, Harbin 150001, China

## 1. 熵及其对人类疾病和衰老的影响

熵，是德国物理学家鲁道夫·克劳修斯（Rudolf Clausius）于1865年所提出的一个物理量，即热力学系统的状态函数，也是四大热力学定律中的第二定律的另外一种表达形式[1]。热力学第一和第二定律（即能量守恒与转换定律）并称为放之四海皆准的物理学定律和自然规律。

最初，熵是根据热力学第二定律导出的一个反映自发过程不可逆性的物质状态参量和规律：在孤立系统中，体系与环境没有能量交换，体系总是自发地向混乱度增大或者说是能量失去做功能力的方向变化，使整个系统的熵值增大，直至达到最大熵值，但系统的总能量并无变化（符合能量守恒的热力学第一定律）。这就是熵增定律或熵原理，也即热力学第二定律的内涵。

熵增原理告诉人们，宇宙万物包括生命体在内都具有同样的归宿，那就是从其诞生之日起，便在一个转折点上开始向消亡的终结点发展，即其熵变的发展方向或趋势都是，也只能是不可逆的熵增过程（即从有序走向无序），没有例外，只有熵增速率之不同而已[2]！但是，熵增法则在生命系统与非生命系统之间有一个重要的不同点，那就是生命系统有能力在一定的时期内和一定的条件下阻止熵增进程，甚至逆熵增过程而发生熵减。当将熵概念应用于生命系统时，无序状态意味着机体各层次结构的退化。例如，蛋白质、DNA和RNA等大分子的错误折叠或变形，或组织和器官的破坏[3–5]。由于熵增而导致的“丧

失做能力”是指分子、细胞、组织或器官的生理功能下降或丧失。生命系统即有机体在发育过程中（如发育和生长的早期阶段）和在特定条件下（即给予足够的营养摄入、有效的代谢活动、强大的自我防御能力和自愈能力），具有逆转熵增的能力。这是因为，作为一个远离平衡的、具备高度有序耗散结构的开放系统，有机体可以与周围环境交换物质、能量和信息，从而获得“负熵”（即减少机体的无序性）来对抗熵增加；同时，开放系统还能够将体内所产生的热熵释放到环境中[5]，使机体系统进入熵减过程，用于抵消机体自身的熵增，并使自身的无序状态转变为一种在结构和功能上有序的非平衡状态，从而维持生命[2]。

越来越多的科学证据表明，熵增是人类健康恶化和人类衰老过程加速的根源[6–7]。Silva和Annamalai研究团队发现，人类个体在其寿命期间（以自然死亡为准），即一生中所产生的累计总熵增或熵的生成（entropy generation）是一个固定值（即熵增上限值），大约为 $11\,404\text{ kJ}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ 。这个值被称为熵增上限或极限熵或寿命熵[7]。同时，他们计算出熵产速率。他们根据熵产速率值预测出美国人平均年龄分别为：男性73.78岁和女性81.61岁，这与实际人口统计数据（男性74.63岁和女性80.36岁）的平均寿命非常接近。因为寿命熵是一个固定值，我们可以推断，熵增速率快的人，其达到寿命熵上限值所需时间较短，故其寿命也较短；相反，熵增速度慢的人，其达到熵增上限值所需时间较长，故其寿命也较长[7–8]。

“生”与“死”的区别，无非就是生命系统有序与无序的区别。“生命”的维持有赖于机体机构和功能的高度有序性，亦即机体的低熵状态；而“死亡”则是机体逐渐丧失维持低熵状态能力的后果。同理，“健康”意味着身体处于结构与功能高度有序的低熵状态，而“疾病”则意味着生物体的结构和功能陷入无序或高熵状态。换句话说，熵的增加——在分子、细胞、组织、器官或系统水平上失去秩序或功能和结构的无序性增加——必定会导致疾病。

同理，我们也可以运用熵原理来审视人体的“健康”与“疾病”状态。“健康”代表机体系统处于高度有序化的低熵状态，而“疾病”则表明机体系统内部结构和功能受损而进入或处于混乱无序的（即有序性降低）高熵状态。机体有序度越高，其系统熵值就越低，机体健康状态就越好；反之，机体有序度越低，其系统熵值就越高，机体健康状态就越差，疾病就越多或越严重。科学研究发现，人类个体（即使是年轻人）在处于疾病状态时，其机体熵值升高，具体体现在患病器官的熵值增加，但也常常会表现为整体熵值的升高。这种异常熵值升高已经在各类疾病中测得，包括代谢性疾病（如单纯性肥胖症、糖尿病、代谢性高血压、癌症、痛风、骨质疏松症等）、代谢综合征（胰岛素抵抗、肥胖、高血糖、高血压、血脂异常、高血黏、高尿酸、高脂肪肝等）、代谢性炎症，病毒和细菌感染，慢性阻塞性肺炎及各类心脏疾病（冠心病、心力衰竭、心律失常等）[6-7,9-25]。

特别值得注意的是，科学研究证明，熵增发生于各类癌症患者身上，如肺癌、胃癌、肠癌、肝癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、黑色素瘤等。而且，这些疾病的发病机制都可以追溯到细胞、亚细胞、蛋白组、转录组、基因组水平的有序性丧失。此外，科学家用免疫熵来衡量免疫系统的完整性和功能及其与人群健康状态的关系，发现被感染或患乳腺癌的人群比无患病的健康人群具有更高的免疫熵值，表明患者的免疫系统混乱度高、有序度低。因此有学者建议将根据免疫特征所测得的免疫熵用于监测个人和人群健康的一个简单方法和指标。

虽然熵增加已被公认为疾病的根源，但一个至关重要的问题至今仍未得到明确的解答：正常人体如何保持其低熵状态？

## 2. 维持机体低熵状态的潜在机制

众所周知，人类与生俱来就具备了若干特殊的能力，包括自组织能力、自卫能力、自愈能力、抗磨损能力。在

此，作者提出这四个属性构成保持人体低熵状态的核心机制。以下内容将呈现支持这一假设的科学证据。

### 2.1. 自组织系统

自组织能力是指在没有外部指令条件下，开放系统内部各子系统之间能自行按照某种规则（如遗传“蓝图”或“程序”）形成一定的有序结构或功能的现象，也就是系统从原本相对无序的状态，自发地转变为时空上和功能上的宏观有序状态，形成新的、稳定的有序结构的能力（即有机体的形态发生）[26-29]。自组织能力是生命系统的基本特征。在细胞水平上，细胞具备固有的自行组织而构成机体各组织和器官的能力，而且细胞的自组织能力在生命形成的动态过程中表现出各向异性特征，即不同的细胞构成不同的组织或同样的细胞分化为不同的组织[27-31]。在基因组水平上，正如 Misteli [32]所指出的那样，基因组是一个相当复杂的三维（3D）结构，这样的结构是由其功能特征的驱动而形成，而基因组的功能活动则受控于染色质的结构特征。就自组织现象而言，这些特征相互作用，塑造了染色质的结构特征和细胞核结构的多样性以及细胞的异质性。自组织现象还解释了基因组在进化上保守的功能特征[32-33]。蛋白质自组织最典型的例子之一是大肠杆菌中 Min 蛋白的振荡性运动，这有助于感知细胞的几何形状[34-35]。

从宏观层面上看，心脏电传导系统极好地诠释了高度组织化、复杂和综合的时空生理结构。心脏可根据其独特的结构和功能特性分为几个解剖区域，包括窦房结、心房（左心房和右心房）、房室结、心室（左心室和右心室）、瓣膜、希氏束、束支和浦肯野纤维[36]。这些有序的非均匀的空间结构协同产生连续的电兴奋和机械收缩，从而为全身供血。更具体地说，心肌在每一个收缩周期中，其电生理活动所体现出来的时空序列包含以下五个主要步骤：①包含起搏器细胞的窦房（SA）节点产生一个兴奋信号（即动作电位）；②兴奋波扩散到心房，导致心房收缩；③电兴奋到达房室（AV）结后，信号传导发生一定时间的延迟；④之后电兴奋传导到希氏束，沿着室间隔传导；⑤希氏纤维束和浦肯野纤维沿心室传播电脉冲，使心室收缩。如果这些时空顺序事件中的任何一个受到扰乱并且失去生理秩序，就会发生心律失常，造成混乱的心肌机械收缩活动，并导致心脏功能和血液供应受损。

简而言之，自组织涉及从无序构建有序或重建有序的过程，从而实现系统的低熵状态。自组织能力的大小取决于系统与周围环境交换物质、能量和信息的能力，即新陈代谢。机体的自组织能力越强，其保持低熵状态的能力就

越强，亦即保持健康状态和活力的能力越强。

自组织现象同时还是一个防止或消除机体代谢过程中所产生的废物和熵（以产热的形式）积累的过程。合成代谢以生长和构建为中心，也就是说，它涉及分子的组织，其中由分解代谢产生的简单的小分子（氨基酸、核苷、脂肪酸和葡萄糖）被构建成复杂的大分子（如蛋白质、核酸、脂质、糖原等）。这是一个熵释放过程，有助于形成和保持高度有序的生理结构。显然，适当的新陈代谢是自组织的基础，而维持健康有赖于细胞、组织和器官中分解代谢和合成代谢信号网络的同步活动及两者间的平衡，依此决定机体内熵的水平[37-39]。

基于这一概念，作者提出呼吸系统、消化系统、心血管系统和排泄系统是新陈代谢和自组织的关键系统。呼吸系统和消化系统负责摄入氧气、水和食物，随后在体内转化为“负熵”，它们还与排泄系统一起排出新陈代谢过程中产生的废物和热熵。心血管系统作为连接各系统的纽带，乃是所有代谢活动的中心。为方便起见，作者将这几个系统合并为一个，并将其称为“代谢/自组织系统”。该系统使人体成为一个开放系统，具有输入端口或入口和输出端口或出口，能够与外界交换物质、能量和信息。

代谢/自组织系统的生理特征和功能的重要性表明，它是人体最容易发病的系统，尤其是传染病和慢性疾病。统计数据显示，慢性非传染性疾病导致的死亡占中国全部死亡的85%，其中，脑血管事件、恶性肿瘤、呼吸系统疾病和心脏病位居死亡原因的前四位。肺癌是发病率和死亡率均居首位的癌症，慢性阻塞性肺炎是呼吸系统最常见的慢性疾病。排名前2~5位的恶性肿瘤（肝癌、胃癌、食道癌和结直肠癌），以及由肠道菌群失衡引起的代谢综合征以及肥胖和糖尿病，主要起源于消化系统。心脑血管疾病是严重威胁生命的常见慢性病，发病率、致残率和死亡率都高居榜首。全球每年死于心血管（冠状动脉疾病、心脏病、心力衰竭）和脑血管（中风）疾病的人数高达1500万。

## 2.2. 自卫系统

作为一个开放系统，人体从外部来源摄取生命元，产生“负熵”，从而对抗熵增并保持自身的低熵状态。但外部环境不仅仅是有机体的生命之源，也是疾病之源，因其中充斥着各种病原体（细菌、病毒、真菌和寄生虫等）和其他致病因子（化学和物理因子）。个体摄取营养时，难免同时摄入致病因子。同理，机体新陈代谢所产生的自由能和维持各种结构所需的物质，总是伴随着高活性自由基（尤其是活性氧）和其他有害代谢物的产生，以及DNA复

制过程中所频繁发生的错误、表观遗传的异常变化、基因的错误转录和剪接、生化合成过程中所产生的错误等。为抵御外源性致病因素的入侵和内源性有害代谢物的产生，人体天生具有至少六种防御机制：免疫、炎症反应、内源性抗氧化系统、应激反应、自噬和细胞凋亡。在此，作者将这六种机制统称为“天然自卫系统”。自卫是一种对抗措施，目的在于保护个体的生命和健康免受伤害威胁；在体内，细胞自我防御与传统免疫提供的全身保护协同作用，赋予机体抵抗病原体侵袭的能力[40]。

免疫系统通过持续性地监控全身防御状况、抵抗外来病原体入侵、消除体内产生的有害因子来保护人体。细胞自主免疫保护个体免疫细胞和非免疫细胞免受病原体感染的威胁[40]。通过这种方式，它保持了体内组织和器官的结构和功能的有序性、复杂性和完整性。然而，过度活跃的免疫反应会导致许多自身免疫性疾病，例如，1型糖尿病就是由于自身免疫所造成的。一项研究报道了一种运用香农熵方法的措施来连续测定800名属于不同群体的受试者的免疫特征[41]。研究人员发现，免疫熵受某些群体特征的影响，并且因个体而异。患有感染或乳腺癌的群体通常比无患病的人群具有更高的熵值。因此，研究人员提倡使用免疫熵作为一种简单的方法来监测个人和人群的健康状况。此外，熵分析用于评估与免疫介导疾病相关的免疫遗传参数[42]。熵也被认为是体液免疫反应的有效指标[43]。众所周知，HIV-1通过在活跃表位内（存在于抗原表面的，决定抗原特异性的特殊性结构的化学基团）和周围积累突变以逃避CD8<sup>+</sup>T细胞的识别和杀伤。据透露，通过降低熵可以显著减缓这种逃逸[44]。

正常情况下，炎症是机体对有害刺激的防御反应，是损伤组织的愈合机制之一[45-46]。然而，侵袭性炎症如细胞因子风暴可诱发危及生命的全身性炎症综合征；同样，慢性炎症（也称为持续性、低度炎症）也是极其有害的，因为促炎因子会攻击人体自身的细胞和组织，导致广泛的慢性疾病（如代谢综合征，包括2型糖尿病、心脏病疾病和肥胖症）[45-46]。

活性氧ROS是生物体由于正常的细胞代谢和环境因素刺激所产生的一组高反应性离子和分子，当其处于正常生理水平时，是一种强大的信号传导介质，参与多种生物过程的调节[47-48]。生理水平的ROS参与代谢调节和应激反应，以支持细胞适应不断变化的环境和压力。癌细胞中ROS水平的增加可通过激活各种ROS诱导的细胞死亡途径或抑制癌细胞对化学疗法的抗性，成为消除癌细胞的一种独特策略。然而，过量的ROS会同时破坏正常细胞结构并改变其功能，从而形成高熵无序状态：这种情况称

为“氧化应激”[47–48]。好氧生物具有完整的内源性抗氧化系统，其中包括在生理状态下能够有效清除ROS的酶促和非酶促抗氧化剂。然而，在病理条件下，抗氧化系统可能会被过量的ROS所压垮。

应激或“战斗或逃跑”反应是身体的紧急反应系统或应激系统，其涉及生理和心理的紧急动员，以响应机体对各种意想不到的挑战或威胁情况的感知[49–50]。适应性应激反应取决于复杂且高度相互关联的神经内分泌、代谢以及细胞和分子的基本结构。与强效和慢性应激相关的应激系统的失调（激活亢进或激活低下）会显著破坏机体内稳态，导致机体进入非稳态或稳态应变状态，对许多重要的生理功能产生不良影响，并激发临床症状的显现。

自噬是细胞的一种天然的、受调节的质量控制机制，其作用在于清除不必要的或功能失调的分子或细胞器，允许细胞成分的有序降解和循环利用[51–52]。自噬被认为是对抗恶性肿瘤、感染和神经退行性疾病的重要防御机制，也是对促进细胞对生存压力的一种适应性反应。

细胞凋亡是一种基因控制的程序性细胞死亡，在多细胞生物中及其常见[53–54]。它在胚胎发育和形态发生中起着至关重要的作用，因此在构建高度有序的生理结构、消除无法修复的受损或老化细胞以及防止肿瘤细胞过度增殖方面发挥着重要作用。

### 2.3. 自愈系统

作为人类最为神奇的天赋之一，人体拥有一种巨大的、神奇的、持久的自我修复能力，即所谓的“自愈力”。机体的自愈力至少表现在三个层面上：

(1) 细胞和组织的更新和再生。在大量细胞遭受损伤的情形下，其周围的正常细胞可能会被激活而繁殖产生新的细胞，从而迅速替换死亡的细胞。在肝脏、肠壁、骨骼、肺和许多其他组织器官中皆可检测到活跃的组织再生现象[55–57]。

(2) DNA修复机制。人体拥有DNA修复机制，其作用是编辑和纠正受损或突变的DNA片段，以恢复正常结构和功能[58–59]。体内还具备大分子质量检控机制，可恢复正常分子折叠和空间构象或消除由于氨基酸序列突变或外部因素诱导的蛋白质分子折叠结构的异常，并以此来维持蛋白质和其他大分子的正常功能[60–62]。

(3) 补偿因组织器官受损而丧失的生理功能。当机体的自然愈合能力下降时，熵的产生便会增加，并伴随着疾病的发生发展和衰老过程。然而，在这些事件发生之前，机体具备启动内在代偿机制的能力，在一定范围内和程度上维持受损的生理功能。譬如，心力衰竭是结构和功能紊

乱，即器官处于高熵状态的典型表现和例子[63]。导致心力衰竭综合征的因素很多，包括肌肉丧失、心肌收缩力下降、压力或容量超负荷以及充盈受限等，其中，以射血分数降低为表现的收缩功能障碍是最常见的心力衰竭综合征。随着心脏开始衰竭，许多代偿机制被激活，包括增加心率、Frank-Starling机制、儿茶酚胺释放的增加、激活肾素-血管紧张素系统以及心房利钠肽分泌的增加等，这些变化在心脏病变初期有助于维持心脏功能[63]。

机体的组织再生能力主要是由干细胞和成纤维细胞所赋予的[55–57,64–65]。多能干细胞能够自我复制，并在理论上能够分化成任何一种机体所需求的细胞类型。人体内的干细胞包括造血干细胞、骨髓间充质干细胞、神经干细胞、肝干细胞、皮肤表皮干细胞、肠上皮干细胞、视网膜干细胞和胰腺干细胞。成纤维细胞在伤口愈合过程中的细胞增殖和细胞间基质的形成中起重要作用。在更为普遍的意义下，DNA修复酶负责DNA修复，而分子伴侣（如热休克蛋白）负责处理错误折叠的蛋白质。

### 2.4. 抗磨损系统

静态负荷或“机体磨损”是一种破坏性因素，它随着个体暴露于反复或慢性应激损伤而逐渐积累，即使是在机体的正常运转过程中，而且在加以悉心呵护和恰当维护的情形下，“机体磨损”仍然会自然而然地、不可避免地在机体的组织和器官中发生[66–67]。磨损现象反映了热力学第二定律的熵增原理：除非运用强大外力所产生的能量来加以维护，否则随着时间的推移，任何物体都会偏离其原始形状和功能。这种恶化对相关组织和器官的结构和功能的有序性、完整性施以持久而缓慢的破坏性作用。机体中某组织器官的磨损常常是由于其被过度使用或滥用而致使其功能和结构过载所造成。

“使用或废弃”理论，亦即“用进废退”理论认为一个机体中被使用频率最高的部件（组织、器官）都会经历增长或肥大过程而变得更加发达[68–69]。相比之下，生物体中未被大量使用的部分会逐渐萎缩和退化。为了维持适当的自组织能力和新陈代谢活动，自我防御和自我修复机制以维持生命，机体的组织和器官必须保持不断的运行。然而，持续运行无疑会引发磨损过程。幸运的是，人体具有与生俱来的抗磨损能力，并表现出非凡的耐磨性和可塑性。抗磨损机制使人体能够抵抗并自动修复组织和器官在日常生理活动中所遭受的磨损。然而，当磨损率超过身体的承受能力时，身体的有序结构就会崩塌，熵也就随之增加。耐人寻味的是，作为人类衰老过程理论之一的“器官磨损理论”认为，衰老是生物体随着时间的推移不

断积累磨损的结果。

如今，“使用磨损”理论，而非“用进废退”理论，被许多学者用于解释大脑衰老、阿尔茨海默病、蛋白质稳态偏离正常在心脏衰老和心脏疾病中的作用，以及许多其他疾病[69–70]。例如，负重关节及承受重复性压力和过度磨损的关节特别容易发生骨关节炎，这可以归因于软骨再生能力差这么一个事实。尽管干细胞可以在体外分化成软骨细胞，且可辅助体内软骨再生，但由于干细胞再生所形成的软骨却无法完全复制天然组织的结构和生物学特性。

### 3. 结语

总体上，尽管在生命系统中，熵变可呈现U形逆转，即在早期发展阶段发生熵减，而在生命老化过程中出现熵增，熵增原理在所有系统中（无论是孤立系统还是开放系统）都是普遍存在的，而且呈现单向性规律。从热力学的角度来看，导致失去低熵状态的熵增过程是引发结构和功能有序性损伤的破坏力。无论何种疾病，也无论病因为何，熵增都是人类疾病和衰老发展的共同机制。因此，保持低熵状态是预防和逆转各种病理过程的关键。事实上，人体天生具有由自组织、自卫、自愈和抗磨损系统组成的低熵保障机制，但这四个系统中任何一个的退化或损伤均注定会使机体最终失去低熵状态。

遗憾的是，目前尚无任何有效的临床干预手段和“灵丹妙药”可用于维持或恢复低熵状态。此外，预计在未来，至少是在不久的将来，人类未必有能力发明任何药物或医疗工具来帮助人们保持低熵状态。这是因为生命系统中的熵水平或状态是由多种复杂因素决定的。这里所描述的四个系统是人体熵状态的核心和关键控制器，单一的干预无法对它们产生足够的影响，从而彻底改变熵状态。相反，保持低熵状态需要持续性采纳健康的日常生活方式。这种健康生活方式的一个例子是低能量饮食以减少“熵”摄入和持续的体育活动以增强“熵”排放。从概念上讲，以任何健康有效的方式来保持机体自组织、自我防御、自我修复和抗磨损机制的完整性和完整性，均是维持机体低熵状态的最终解决方案。

然而，在未来，人们有可能利用某些特定的干预手段来对抗熵增加。研究发现，在衰老和疾病发展过程中NF- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)的激活在介导与年龄和疾病相关的细胞熵增方面起着关键作用，表现为DNA损伤、慢性炎症反应、细胞凋亡抵抗力增加、自噬清除能力下降和组织萎缩[71–72]。若干长寿因子可作为NF- $\kappa$ B信号传导的抑制剂，因

此具有抑制NF- $\kappa$ B驱动的熵增老化过程的潜力[71–72]。

### References

- [1] Clausius R. Über verschiedene für die anwendung bequeme formen der hauptgleichungen der mechanischen wärmetheorie. *Annalen der Physik und Chemie* 1865;201(7):353–400. German.
- [2] Dugdale JS. *Entropy and its physical meaning*. 2nd ed. Oxford: Taylor & Francis;1996.
- [3] Garcia-Martin JA, Clote P, Paci E. RNA thermodynamic structural entropy. *PLoS ONE* 2015;10(11):e0137859.
- [4] Wallace ZS, Rosenthal SB, Fisch KM, Ideker T, Sasik R. On entropy and information in gene interaction networks. *Bioinformatics* 2019;35(5):815–22.
- [5] Wand AJ, Sharp KA. Measuring entropy in molecular recognition by proteins. *Annu Rev Biophys* 2018;47(1):41–61.
- [6] Navrátil V. Health, ageing and entropy. In: Evžen Ř, editor. *School and health 21. Health literacy through education*. Brno: Masaryk University; 2011. p. 329–36.
- [7] Silva C, Annamalai K. Entropy generation and human aging: lifespan entropy and effect of physical activity level. *Entropy* 2008;10(2):100–23.
- [8] Martyushev LM, Seleznev VD. The restrictions of the maximum entropy production principle. *Physica A* 2014;410:17–21.
- [9] Berretta R, Moscato P, Cho WCS. Cancer biomarker discovery: the entropic hallmark. *PLoS ONE* 2010;5(8):e12262.
- [10] Nijman SMB. Perturbation-driven entropy as a source of cancer cell heterogeneity. *Trends Cancer* 2020;6(6):454–61.
- [11] Tarabichi M, Antoniou A, Saiselet M, Pita JM, Andry G, Dumont JE, et al. Systems biology of cancer: entropy, disorder, and selection-driven evolution to independence, invasion and “swarm intelligence”. *Cancer Metastasis Rev* 2013; 32(3–4):403–21.
- [12] Banerji CRS, Severini S, Caldas C, Teschendorff AE, Tanay A. Intra-tumour signalling entropy determines clinical outcome in breast and lung cancer. *PLoS Comput Biol* 2015;11(3):e1004115.
- [13] West J, Bianconi G, Severini S, Teschendorff AE. Differential network entropy reveals cancer system hallmarks. *Sci Rep* 2012;2(1):802.
- [14] Teschendorff AE, Severini S. Increased entropy of signal transduction in the cancer metastasis phenotype. *BMC Syst Biol* 2010;4(1):104.
- [15] Khandoker AH, Jelinek HF. Evaluating cardiovascular risk using the toneentropy algorithm. In: Lovell NH, Nguyen HT, Fotiadis DI, Dokos S, Feng DD, Jung TP, editors. *2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC); 2013 Jul 3–7; Osaka, Japan*. New York City: Curran Associates; 2013. p. 6139–41.
- [16] Sen S, Dey A, Chowdhury S, Maulik U, Chattopadhyay K. Understanding the evolutionary trend of intrinsically structural disorders in cancer relevant proteins as probed by Shannon entropy scoring and structure network analysis. *BMC Bioinf* 2019;19(Suppl 13):549.
- [17] Androulakis AFA, Zeppenfeld K, Paiman EHM, Piers SRD, Wijnmaalen AP, Siebelink HM, et al. Entropy as a novel measure of myocardial tissue heterogeneity for prediction of ventricular arrhythmias and mortality in post-infarct patients. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5(4):480–9.
- [18] Muthalaly RG, Kwong RY, John RM, van der Geest RJ, Tao Q, Schaeffer B, et al. Left ventricular entropy is a novel predictor of arrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy receiving defibrillators for primary prevention. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12(7):1177–84.
- [19] Watanabe E, Kiyono K, Hayano J, Yamamoto Y, Inamasu J, Yamamoto M, et al. Multiscale entropy of the heart rate variability for the prediction of an ischemic stroke in patients with permanent atrial fibrillation. *PLoS ONE* 2015; 10(9): e0137144.
- [20] Dilger BT, Gill MC, Lenhart JG, Garrison GM. Visit entropy associated with diabetic control outcomes. *J Am Board Fam Med* 2019;32(5):739–45.
- [21] Liu ZP, Gao R. Detecting pathway biomarkers of diabetic progression with differential entropy. *J Biomed Inform* 2018;82:143–53.
- [22] Costa MD, Henriques T, Munshi MN, Segal AR, Goldberger AL. Dynamical glucometry: use of multiscale entropy analysis in diabetes. *Chaos* 2014; 24(3): 033139.
- [23] Bajić D, Đajić V, Milovanović B. Entropy analysis of COVID-19 cardiovascular signals. *Entropy* 2021;23(1):87.
- [24] Xue SW, Guo Y. Increased resting-state brain entropy in Alzheimer’s disease. *Neuro Report* 2018;29(4):286–90.

- [25] Azami H, Rostaghi M, Fernandez A, Escudero J. Dispersion entropy for the analysis of resting-state MEG regularity in Alzheimer's disease. In: Valenza G, Nguyen HT, Fotiadis DI, Scilingo EP, Berger TW, Wenger C, editors. 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC); 2016 Aug 16–20; Orlando, FL, USA. New York City: Curran Associates; 2016. p. 6417–20.
- [26] Kornev AP. Self-organization, entropy and allostery. *Biochem Soc Trans* 2018; 46(3):587–97.
- [27] Schweisguth F, Corson F. Self-organization in pattern formation. *Dev Cell* 2019; 49(5):659–77.
- [28] DaSilveira, dos Santos AX, Liberali P. From single cells to tissue self-organization. *FEBS J* 2019;286(8):1495–513.
- [29] McCusker D, Kellogg D. Cellular self-organization: generating order from the abyss. *Mol Biol Cell* 2020;31(3):143–8.
- [30] Sasai Y. Cytosystems dynamics in self-organization of tissue architecture. *Nature* 2013;493(7432):318–26.
- [31] Karsenti E. Self-organization in cell biology: a brief history. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9(3):255–62.
- [32] Misteli T. The self-organizing genome: principles of genome architecture and function. *Cell* 2020;183(1):28–45.
- [33] MMJPESthijns, LaPointe VLS, van Blitterswijk CA. Building complex life through self-organization. *Tissue Eng Part A* 2019;25(19–20):1341–6.
- [34] Loose M, Kruse K, Schwille P. Protein self-organization: lessons from the minsystem. *Annu Rev Biophys* 2011;40(1):315–36.
- [35] Howard M, Kruse K. Cellular organization by self-organization: mechanisms and models for Min protein dynamics. *J Cell Biol* 2005;168(4):533–6.
- [36] Van Weerd JH, Christoffels VM. The formation and function of the cardiac conduction system. *Development* 2016;143(2):197–210.
- [37] Braakman R, Follows MJ, Chisholm SW. Metabolic evolution and the self-organization of ecosystems. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(15):E3091–100.
- [38] Varahan S, Walvekar A, Sinha V, Krishna S, Laxman S. Metabolic constraints drive self-organization of specialized cell groups. *eLife* 2019;8:e46735.
- [39] Davies PCW, Rieper E, Tuszynski JA. Self-organization and entropy reduction in a living cell. *Biosystems* 2013;111(1):1–10.
- [40] Randow F, MacMicking JD, James LC. Cellular self-defense: how cell autonomous immunity protects against pathogens. *Science* 2013;340(6133):701–6.
- [41] Wang L, Whittemore K, Johnston SA, Stafford P. Entropy is a simple measure of the antibody profile and is an indicator of health status: a proof of concept. *Sci Rep* 2017;7(1):18060.
- [42] Melis M, Littera R, Cocco E, Frau J, Lai S, Congeddu E, et al. Entropy of human leukocyte antigen and killer-cell immunoglobulin-like receptor systems in immune-mediated disorders: a pilot study on multiple sclerosis. *PLoS ONE* 2019;14(12):e0226615.
- [43] Pantic I, Pantic S. Germinal center texture entropy as possible indicator of humoral immune response: immunophysiology viewpoint. *Mol Imaging Biol* 2012;14(5):534–40.
- [44] Liu MK, Hawkins N, Ritchie AJ, Ganusov VV, Whale V, Brackenridge S, et al. Vertical T cell immunodominance and epitope entropy determine HIV-1 escape. *J Clin Invest* 2013;123(1):380–93.
- [45] Chovatiya R, Medzhitov R. Stress, inflammation, and defense of homeostasis. *Mol Cell* 2014;54(2):281–8.
- [46] Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008;454(7203):428–35.
- [47] Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020;21(7):363–83.
- [48] Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39(1):44–84.
- [49] Lu S, Wei F, Li G. The evolution of the concept of stress and the framework of the stress system. *Cell Stress* 2021;5(6):76–85.
- [50] Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15(9):525–34.
- [51] Jo EK, Shin DM, Choi AMK. Autophagy: cellular defense to excessive inflammation. *Microbes Infect* 2012;14(2):119–25.
- [52] Boya P, Reggiori F, Codogno P. Emerging regulation and functions of autophagy. *Nat Cell Biol* 2013;15(7):713–20.
- [53] Estaquier J, Vallette F, Vayssiere JL, Mignotte B. The mitochondrial pathways of apoptosis. *Adv Exp Med Biol* 2012;942:157–83.
- [54] Muñoz-Pinedo C. Signaling pathways that regulate life and cell death: evolution of apoptosis in the context of self-defense. *Adv Exp Med Biol* 2012; 738: 124–43.
- [55] Clevers H, Loh KM, Nusse R. An integral program for tissue renewal and regeneration: Wnt signaling and stem cell control. *Science* 2014; 346(6205): 1248012.
- [56] Blanpain C, Fuchs E. Plasticity of epithelial stem cells in tissue regeneration. *Science* 2014;344(6189):1242281.
- [57] Urciuolo A, Quarta M, Morbidoni V, Gattazzo F, Molon S, Grumati P, et al. Collagen VI regulates satellite cell self-renewal and muscle regeneration. *Nat Commun* 2013;4(1):1964.
- [58] Carusillo A, Mussolino C. DNA damage: from threat to treatment. *Cells* 2020;9(7):1665.
- [59] Grootuizen FS, Sixma TK. The conserved molecular machinery in DNA mismatch repair enzyme structures. *DNA Repair* 2016;38:14–23.
- [60] Wang M, Kaufman RJ. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. *Nature* 2016;529(7586):326–35.
- [61] Dobson CM. Protein folding and misfolding. *Nature* 2003;426(6968):884–90.
- [62] Hartl FU. Protein misfolding diseases. *Annu Rev Biochem* 2017;86(1):21–6.
- [63] Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol* 2012;21(5):365–71.
- [64] Bainbridge P. Wound healing and the role of fibroblasts. *J Wound Care* 2013;22(8):407–12.
- [65] Klose K, Gossen M, Stamm C. Turning fibroblasts into cardiomyocytes: technological review of cardiac transdifferentiation strategies. *FASEB J* 2019;33(1):49–70.
- [66] McEwen BS. Stress, adaptation, and disease: allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 1998;840(1):33–44.
- [67] Shrier I. Muscle dysfunction versus wear and tear as a cause of exercise related osteoarthritis: an epidemiological update. *Br J Sports Med* 2004; 38(5): 526–35.
- [68] Bonewald L. Use it or lose it to age: a review of bone and muscle communication. *Bone* 2019;120:212–8.
- [69] Swaab DF. Brain aging and Alzheimer's disease, "wear and tear" versus "use it or lose it". *Neurobiol Aging* 1991;12(4):317–24.
- [70] BJJMBrundel. The role of proteostasis derailment in cardiac diseases. *Cells* 2020;9(10):2317.
- [71] Salminen A, Kaarmiranta K. Genetics vs. entropy: longevity factors suppress the NF- $\kappa$ B-driven entropic aging process. *Ageing Res Rev* 2010;9(3):298–314.
- [72] Salminen A, Ojala J, Huuskonen J, Kauppinen A, Suuronen T, Kaarmiranta K. Interaction of aging-associated signaling cascades: inhibition of NF- $\kappa$ B signaling by longevity factors FoxOs and SIRT1. *Cell Mol Life Sci* 2008;65(7–8):1049–58.