

重症熵理论

黄薇¹ 刘大为² 尹万红³ 陈秀凯¹ 王小亭² 重症超声研究组(CCUSG)

¹厦门大学附属第一医院重症医学科, 厦门 361003; ²中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院重症医学科, 北京 100730; ³四川大学华西医院重症医学科, 成都 610041
通信作者: 王小亭, Email: icuting@163.com

【摘要】 重症医学正处于从传统的症状导向, 转向系统科学范式的关键阶段。基于第一性原理, 本文对重症发生发展的机制进一步思考, 提出“重症熵理论(ECIT)”。ECIT以热力学第二定律为理论基础, 认为重症是机体在损伤或疾病的打击下, 调控熵产生的能力受损, 导致系统的有序性失衡。该过程主要表现为“机体反应熵”与“血流动力学熵”的协同演化, 进而引发血流动力学失衡和氧输送障碍, 造成以微循环-线粒体为基础的重症单元出现缺血缺氧, 最终发展为多器官功能障碍。本文将详细阐述ECIT的理论基础, 并提出以“熵调控”为导向的重症治疗策略。

【关键词】 熵; 重症医学; 熵产生的调控; 机体反应熵; 血流动力学熵; 演化与涌现

基金项目: 国家科技重大专项(2024ZD0526100)

Entropic critical illness theory

Huang Wei¹, Liu Dawei², Yin Wanhong³, Chen Xiukai¹, Wang Xiaoting², Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG)

¹Department of Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China; ²Department of Critical Care Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ³Department of Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China
Corresponding author: Wang Xiaoting, Email: icuting@163.com

重症医学是研究任何损伤或疾病导致机体向死亡发展过程的特点和规律, 并根据这些特点和规律对重症患者进行治疗的学科。尽管现代重症监护和器官支持技术不断发展, 脓毒症、多器官功能障碍等重症的病死率仍居高不下。这一困境的根源在于传统理论对“重症”的理解仍停留在病因-症状二元论和器官导向的线性思维模式。早在1904年, William Osler即指出:“患者的死亡往往源于机体对感染的反应, 而非感染本身的直接作用”。此后, “应激学说”以及全身炎症反应综合征、脓毒症1.0及2.0版定义, 均提出了机体反应的重要性, 尤其脓毒症3.0版定义, 强调了机体失调反应的核

心地位^[1], 强调重新定义“重症”的必要性^[2]。Huang等^[3]提出了失调的机体反应(host/organ unregulated response, HOUR)是重症的共同原因即重症病因。基于第一性原理对重症发生发展机制的系统性认识, 本文提出重症熵理论(entropic critical illness theory, ECIT), 并将热力学“熵”的概念引入重症。该理论认为, 重症的本质, 是生命系统由相对有序的低熵稳态向高熵失序状态演化的过程, 其内在机制在于机体维持有序结构和调控熵产生能力受损。具体而言, 损伤或疾病发生后, 机体反应熵(host response entropy, HRE)与血流动力学熵(hemodynamic entropy, HDE)协同演化, 导致

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20251011-00607

收稿日期 2025-10-11 本文编辑 赵景辉

引用本文: 黄薇, 刘大为, 尹万红, 等. 重症熵理论[J]. 中华内科杂志, 2026, 65(4): 309-313. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20251011-00607.



血流动力学失衡和氧输送障碍,在重症单元层面出现缺血缺氧,最终进展为多器官功能障碍。ECIT的提出为重症医学由症状学向系统科学转型提供了理论支点,强调了演化与涌现现在重症医学中的核心意义。

一、生命:对抗熵增的过程

熵最初用于描述热力学系统中能量分布的无序程度。根据热力学第二定律,孤立系统的总熵随时间推移不可逆地增加,系统将自发趋向更加无序的状态^[4]。20世纪中期,Claude Shannon将熵的概念引入信息论,将信息熵定义为不确定性或随机性的度量。信息越不可预测、越随机,其信息熵越高^[5]。由此,熵从一个物理量演变为衡量系统无序、复杂与不确定性的通用尺度^[6]。

在系统科学框架下,生命体属于开放系统,其演化遵循熵增规律。生命体与外界之间始终存在能量和物质的交换。在这种交换过程中,即便整体熵持续增加,机体仍能把部分结构维持在相对有序的状态。对人类而言,氧化代谢在其中起着关键作用。机体消耗能量,将低熵底物转化为高熵产物并排出体外,这一过程为生命活动提供了持续的物质和能量基础^[7-8]。更准确地说,生命系统的稳定并非通过“熵减少”实现的,而是依赖于对熵产生过程的有效调控^[9]。在健康状态下,代谢、循环和神经调节等不同层级之间处于相对协调的状态,熵的产生、转移与耗散总体保持在可控范围内。若这种协调被打破,系统的有序程度会明显下降,导致功能失代偿。基于这一认识,从熵产生及其调控的角度去理解生命系统的稳定与失衡,可为理解重症的发生发展,提供重要的理论切入点。

二、重症的演化与涌现

重症的本质是机体对疾病或损伤所致初始打击的失调反应,最终导致宿主走向死亡,而这一演化的过程,具有明显的趋同性与规律性,可用“五不同”框架加以概括^[10]:不同宿主在不同的原发病因作用下,经过不同的趋同性重症病因——即HOUR^[3],因为不同的干预,涌现为不同的临床表型,如脓毒症、急性呼吸窘迫综合征、急性肾损伤等,最终走向共同的终点——休克(缺血缺氧)^[11]。重症的发生发展不能被视为一个可完全预先定义变量、方程及结局的“工程问题”^[12]。如同生物演化与涌现过程一样,重症演化并不局限于既定的生理变量空间,而是一个不断生成新功能状态与失调模式的动态过程。在这一过程中,打击、机体反应与

治疗干预之间的非线性交互,演化成疾病进展的具体轨迹,使重症涌现出高度异质却又趋同的系统性特征。

宿主因素(如性别、年龄、慢性基础病和共病状态)决定着个体对疾病的反应模式和耐受阈值。不同原发病因通过不同生物学通路激活机体反应网络,该网络具有演化与涌现的特征,涉及炎症、免疫、凝血、代谢、生物能量以及神经-内分泌调节等多个层级的相互作用。细胞生存依赖于氧稳态(oxygen homeostasis)和内环境稳态(homeostasis),肺脏为循环系统血流加氧,肾脏保持血液清洁并维持水电解质和酸碱平衡,消化器官为血流提供氧的代谢底物,心血管系统在神经内分泌和器官特异性局部调节下维持血流动力学稳态(hemodynamic homeostasis)。HOUR打破这一稳态平衡,伤害细胞周围的血流、线粒体功能,导致血流动力学紊乱、重症单元(微循环、内皮细胞与线粒体)损伤,最终引发缺血缺氧、走向死亡的共同通路。治疗干预是系统状态中的重要扰动因素。治疗措施可能与既有损伤模式发生相互作用,引入新的扰动并导致“再损伤”,从而放大或加速机体失调反应^[13]。所以,重症不是综合征,是重症疾病。

另外,HOUR不仅是重症病因,在另一层面还体现了重症演化过程中的时间性。其强调在治疗过程中,需要精准识别干预时机。重症救治的关键不只是强调“更早”或“更强”的干预,而是要判断机体当前所处的状态,以及其对干预的反应程度。换句话说,治疗决策应结合病程阶段来考虑,把握合适的时间窗和关键节点,这正是重症治疗所体现的“时间性”。

三、重症熵理论:熵调控障碍

热力学第二定律指出,在缺乏能量输入和结构性约束的条件下,系统的熵将随着时间不可逆地增加。将“熵”作为第一性原理,ECIT为不同重症临床表型提供了统一的系统解释框架,使对重症的认识不再停留于零散的综合征描述,而转向对生命系统在极端应激状态下有序性丧失机制的探讨。

熵增是演化过程中的普遍规律。随着衰老,人体的熵水平逐渐升高^[14]。在健康状态下,机体能保持相对稳定的基础熵产生,但在应激条件下(如创伤、感染或高温),机体会通过调节,适度提高熵的产生,用以代偿。重症则可理解为机体内部无序性在短时间内显著增加的状态。当机体遭受损伤或疾病时,对熵产生的调控能力下降,熵不再以可控

方式生成,而更容易加速累积,这是机体反应失调的关键环节。随着病程推进,这种失调不断叠加,HRE 所反映的系统失序程度随之加重。HRE 升高会进一步破坏血流与氧流的有序性,使血流动力学更不稳定,并表现为 HDE 的升高。HRE 与 HDE 并不是简单的线性因果关系,而是在疾病进展中逐步形成的相互促进、彼此放大的协同演化过程^[15]。从 ECIT 的角度看,HRE 所代表的失序状态持续加重,是推动重症演化的主要动力,而 HDE 的变化则体现了这一过程在血流动力学层面上趋同的生理结局。总之,重症可被理解为机体由低熵稳态走向高熵失序状态的演化与涌现的结果。

在临床实践中,当机体的熵产生调控能力受损时,往往伴随着能量代谢障碍与整体适应能力的下降。以脓毒症为例,线粒体功能障碍会降低氧化磷酸化效率,细胞对氧的利用随之受限,能量供给难以满足应激状态下的需求,最终出现能量危机^[16]。在部分重症患者中,还可见心率与呼吸节律复杂性的明显下降。这种复杂性减弱通常与自主调节能力下降有关,也提示机体对内外环境变化的适应能力受到影响。上述变化可以被视为熵调控能力受损在临床层面的表现之一^[17]。

需要强调的是,本文所提出的 HRE 与 HDE,并非指某一单一的生理变量所对应的热力学熵值,而是用于描述生命系统在重症状态下有序性丧失程度的概念性表征。具体而言,HRE 主要用于反映机体在炎症、免疫、凝血、代谢以及神经-内分泌等多个调控层级中所表现出的整体失序状态,其潜在量化途径,可借助于生理信号的复杂性、变异性及多尺度信息特征加以说明。相比之下,HDE 更侧重于刻画血流动力学层面血流分布、氧输送及灌注调节的有序性下降,其评估可结合血流动力学参数,例如时间变异性、灌注相关指标的波动特征以及相应的熵分析方法进行间接反映。需要指出的是,上述指标并非对系统熵状态的直接测量,而是作为反映系统无序程度的代理指标 (proxies),为 ECIT 框架下熵状态临床量化的探索提供一种可行的思路,并为刻画其随时间演化的动态特征奠定基础。因此,本文并不试图在当前阶段就给出 HRE 与 HDE 的统一量化公式,而旨在提出一种可用于整合多源生理信息、理解重症失序状态的理论框架。

四、临床应用:以熵调控为导向的干预策略

ECIT 的提出,为重症治疗提供了系统性的视

角。在该理论框架下,重症救治不再局限于单一生理参数的短期纠正,而更关注机体整体无序状态的演变。通过调节熵产生的能力,促进生命系统从失序状态向相对有序的稳态转变^[18]。从这一层面上看,重症治疗的重点应由传统的“参数正常化”转向“系统整体有序性的恢复”。

在 ECIT 框架下,针对 HRE 导致的机体失序状态,干预的重点是尽快恢复机体反应的协调性。首先应尽可能控制原发病因(如清除感染源或修复组织损伤),减少持续性的病理刺激,使系统失序不再进一步加重。免疫调节并不是单纯抑制炎症反应,而是依据机体反应状态进行分层处理,以避免无序和非特异性信号的持续激活和放大。凝血管理以及神经-内分泌调节同样属于重要环节,其目的在于恢复生理反应之间的协调关系。尤其在神经-内分泌层面,适当的镇痛与镇静有助于缓解过度应激,减少系统层面的紊乱。

针对 HDE 所体现的血流动力学失序状态,关键在于重建血流和氧流的秩序,而非单纯追求宏观参数的正常化。血流动力学管理可以通过重症超声等评估手段,对器官灌注进行个体化判断,结合容量管理与血管活性药物的合理使用,使氧输送与代谢需求之间重新取得平衡,从而保证器官的有效灌注。

另外,代谢支持与器官支持治疗(如机械通气、连续性肾脏替代治疗)可理解为对系统状态的调节性干预。这类治疗通常不直接逆转重症的根本机制,而是通过暂时代偿或强化受损器官的生理功能,减轻机体的负荷,并促进代谢产物与有害介质的清除,进而为机体内在调节能力的恢复争取必要的时间窗口。在此基础上,可将重症救治中的关键措施概括为“重症救治三角”:原发病因控制、重症病因管理(HRE 管理)以及血流动力学与器官支持(HDE 管理)。三者并非各自独立,而是在救治过程中相互配合:一方面抑制系统无序的进一步进展,另一方面为系统有序性的重建创造条件,促进机体向相对有序的状态回归。

已有研究表明,熵相关指标能够反映重症患者的病情变化及预后。在脓毒症患者中,氧饱和度熵水平的降低与不良预后相关^[19]。另外,有研究通过计算体温变异性的多尺度熵分析,可用于区分系统炎症反应综合征、脓毒症及脓毒性休克等不同病程阶段^[20]。这些发现说明,熵相关指标具有一定的分层与预测价值。不过,其临床价值仍需通过更多研



究加以确定。

五、ECIT 的意义与挑战

ECIT 的提出,使重症医学从单纯的症状导向,转向对重症本质的思考。重症的界定不再停留在器官损伤和临床表型层面,而是指向机体整体失序状态及其演变过程。在方法学上,ECIT 为复杂生理变异性指标之间的整合提供了一个理论参照。既往研究显示,心率变异性、体温波动特征以及脑电信号等指标,在一定范围内能够反映机体调控状态的变化。以熵为共同语言,这些原本分散的生理信号可以在同一框架中加以比较与整合,从而为重症领域中“可计算生理学”的应用提供理论支持。ECIT 同时强调重症演化的动态过程。结合连续生理监测数据与系统建模方法,可以刻画 HRE 与 HDE 随病程变化的整体趋势,为理解其动态演变提供结构化视角。人工智能和多组学技术在这一过程中可能发挥工具性作用,但其实际价值仍依赖严谨的生物学假设与充分的临床验证。因此,ECIT 并非提供新的诊疗工具,而是从系统科学的角度,对重症的本质和演化规律作出理论界定。

尽管如此,ECIT 的临床转化仍面临着一些现实的挑战。首先是熵的量化:在临床实践时,如何以可操作且可重复的方式评估 HRE 和 HDE。单一的生理指标难以完整呈现机体的失序状态,因此更需要整合多源生理信息来进行表征。多组学数据、多模态生理监测和计算分析方法,为刻画系统状态变化提供了技术路径,但其稳定性与临床适用性仍有待进一步验证。另一个需要解决的问题,是分型与干预策略的临床验证。ECIT 所提出的分型与干预思路,仍需在前瞻性、多中心研究中加以评估,明确其不同临床情境中的适用范围,并判断其是否能够带来实质性的预后改善。

总之,ECIT 从热力学的角度解释重症,是重症医学根本性的范式转变。该理论以熵为核心,将机体反应失调和血流动力学紊乱这两个关键病理过程纳入同一框架之中,阐明重症由有序稳态走向失序状态的内在规律。重症不再是若干综合征或器官功能障碍的简单叠加,而是生命系统在熵调控能力受损后导致的整体性失序状态。因此,重症救治的关键也应聚焦在机体有序性的恢复与熵产生调控能力的整体干预。尽管该理论临床转化仍需进一步验证,但随着相关研究的推进,ECIT 有望从理论走向临床,开启更精准、更高效的重症医学新时代。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Maslove DM, Tang B, Shankar-Hari M, et al. Redefining critical illness[J]. *Nat Med*, 2022, 28(6): 1141-1148. DOI: 10.1038/s41591-022-01843-x.
- [3] Huang W, Liu D, Zhang H, et al. Focus on host/organ unregulated response: a common cause of critical illness [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(1): 108-110. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002374.
- [4] Struchtrup H. Entropy and the second law of thermodynamics-the nonequilibrium perspective[J]. *Entropy (Basel)*, 2020, 22(7): 793. DOI: 10.3390/e22070793.
- [5] Sherwin WB. Entropy, or information, unifies ecology and evolution and beyond[J]. *Entropy (Basel)*, 2018, 20(10): 727. DOI: 10.3390/e20100727.
- [6] Cushman SA. Entropy, ecology and evolution: toward a unified philosophy of biology[J]. *Entropy (Basel)*, 2023, 25(3): 405. DOI: 10.3390/e25030405.
- [7] Butler JA. Life and the second law of thermodynamics[J]. *Nature*, 1946, 158: 153. DOI: 10.1038/158153a0.
- [8] Toussaint O, Schneider ED. The thermodynamics and evolution of complexity in biological systems[J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 1998, 120(1): 3-9. DOI: 10.1016/s1095-6433(98)10002-8.
- [9] Zivieri R, Pacini N, Finocchio G, et al. Rate of entropy model for irreversible processes in living systems[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9134. DOI: 10.1038/s41598-017-09530-5.
- [10] 黄薇, 刘大为, 尹万红, 等. 重症医学新认识——八个关键点[J]. *中华内科杂志*, 2025, 64(9): 807-811. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20250531-00317.
- [11] Girardis M, David S, Ferrer R, et al. Understanding, assessing and treating immune, endothelial and haemostasis dysfunctions in bacterial sepsis[J]. *Intensive Care Med*, 2024, 50(10): 1580-1592. DOI: 10.1007/s00134-024-07586-2.
- [12] Kauffman SA, Roli A. A third transition in science? [J]. *Interface Focus*, 2023, 13(3): 20220063. DOI: 10.1098/rsfs.2022.0063.
- [13] 刘大为. 重症的治疗与再损伤[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(1): 1-2. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.01.001.
- [14] Boccardi V, Comanducci C, Baroni M, et al. Of energy and entropy: the ineluctable impact of aging in old age dementia[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): 2672. DOI: 10.3390/ijms18122672.
- [15] Wang J, Wang X, Liu D, et al. Hemodynamic homeostasis disequilibrium in critical illness[J]. *Front Physiol*, 2025, 16: 1503320. DOI: 10.3389/fphys.2025.1503320.
- [16] Bennett JP, Onyango IG. Energy, entropy and quantum tunneling of protons and electrons in brain mitochondria: relation to mitochondrial impairment in aging-related human brain diseases and therapeutic measures[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(2): 225. DOI: 10.3390/biomedicines9020225.

[17] Boussem S, Benard-Tertrais M, Ogéa M, et al. Heart rate complexity helps mortality prediction in the intensive care unit: a pilot study using artificial intelligence[J]. *Comput Biol Med*, 2024, 169: 107934. DOI: 10.1016/j.compbimed.2024.107934.

[18] Seely A. Optimizing our patients' entropy production as therapy? Hypotheses originating from the physics of physiology[J]. *Entropy (Basel)*, 2020, 22(10): 1095. DOI: 10.3390/e22101095.

[19] Gheorghita M, Wikner M, Cawthorn A, et al. Reduced oxygen saturation entropy is associated with poor prognosis in critically ill patients with sepsis[J]. *Physiol Rep*, 2022, 10(24): e15546. DOI: 10.14814/phy2.15546.

[20] Papaioannou VE, Chouvarda IG, Maglaveras NK, et al. Temperature variability analysis using wavelets and multiscale entropy in patients with systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock[J]. *Crit Care*, 2012, 16(2): R51. DOI: 10.1186/cc11255.

《中华内科杂志》第十一届编辑委员会名单

(按姓氏汉语拼音排序,*为新任编委)

顾 问: 樊代明 胡大一 林三仁 刘又宁 曾正陪

总 编 辑: 贾伟平

副总编辑: 韩 英* 侯鉴君 黄晓军 李太生 刘大为 马长生* 母义明 瞿介明* 王拥军
杨云生 曾小峰 赵明辉

编辑委员:(含总编辑、副总编辑)

白 冲* 蔡 真* 曹 彬* 陈江华 陈 旻* 陈旻湖 陈 楠 陈文明* 陈香美
 陈一强 陈元仲 单忠艳 丁荣晶* 丁文惠 杜 斌 段丽萍 樊东升 房静远
 付 平 高 炜 葛均波 关海霞* 管向东 郭晓蕙 郭艺芳 韩 英* 侯凡凡
 侯 健* 侯鉴君 侯建明 侯晓华 胡 波 黄 烽 黄晓军 贾继东 贾伟平
 荆志成* 康 焰* 李存江 李 红(昆明)* 李 红(浙江)* 李景南 李 琦*
 李启富* 李太生 李雪梅 李延青 李焰生 李兆申 厉有名 林江涛 刘春风
 刘大为 刘开彦 刘梅林* 刘梅颜* 刘启发 刘升云 刘 毅 刘正印 吕 宾
 吕朝晖* 马长生* 马朋林 马晓春 马 壮 缪晓辉 母义明 宁 光 牛俊奇
 潘 琦* 戚晓昆 邱海波 瞿介明* 曲 鹏* 冉丕鑫* 任汉云 任 涛* 邵宗鸿
 沈珠军 施秉银 施焕中 石远凯 时立新 苏 茵* 汤宝鹏 汤旭磊 唐小平
 滕皋军* 滕卫平 王邦茂 王昌惠* 王 辰 王贵强 王 豪 王 健 王建祥
 王景文 王俊平 王 鸥* 王效增* 王拥军 王子平 王 玮* 翁建平 吴爱勤*
 吴德沛* 武丽君* 肖 毅 解恒革* 解立新* 熊维宁* 徐安定 徐向进 徐小元*
 许顶立 焉传祝* 严 静 杨程德* 杨林花 杨艳敏* 杨云生 叶 平 于凯江
 余学清 曾小峰 张 力* 张抒扬 张志毅 张澍田 赵 冬 赵明辉 赵 岩
 赵一鸣 周 健* 周丽雅 周盛年 朱惠娟* 朱利平* 朱武生* 祝 荫* 庄俊玲*

邹多武* 左晓霞*