The Clean Paper

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

模型几乎移除了所有进行性衰老过程，体细胞突变仍让这场思想实验走到了终点

这个模型并不是说人类可以活到 *194* 岁。它把背景死亡率永远固定在 *30* 岁水平，排除几乎所有其他会随年龄加重的衰老机制，然后询问：在四种建模组织中，由突变造成的细胞丢失何时会导致失效？那些很大的年龄数字只是特定假设下的模型输出，不是现实可达到的寿命，也不是治疗效果预测。

Written by Laura Nesso · Cross-checked by Cinzia Vaglio · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Somatic mutations impose an entropic upper bound on human lifespan*, Evgeniy Efimov, Vlad Fedotov, Leonid Malaev, Ekaterina E. Khrameeva & Dmitrii Kriukov, npj Aging (2026), article in press · DOI: 10.1038/s41514-026-00421-6

一个模型几乎移除了所有进行性衰老过程，体细胞突变仍让思想实验走到了终点

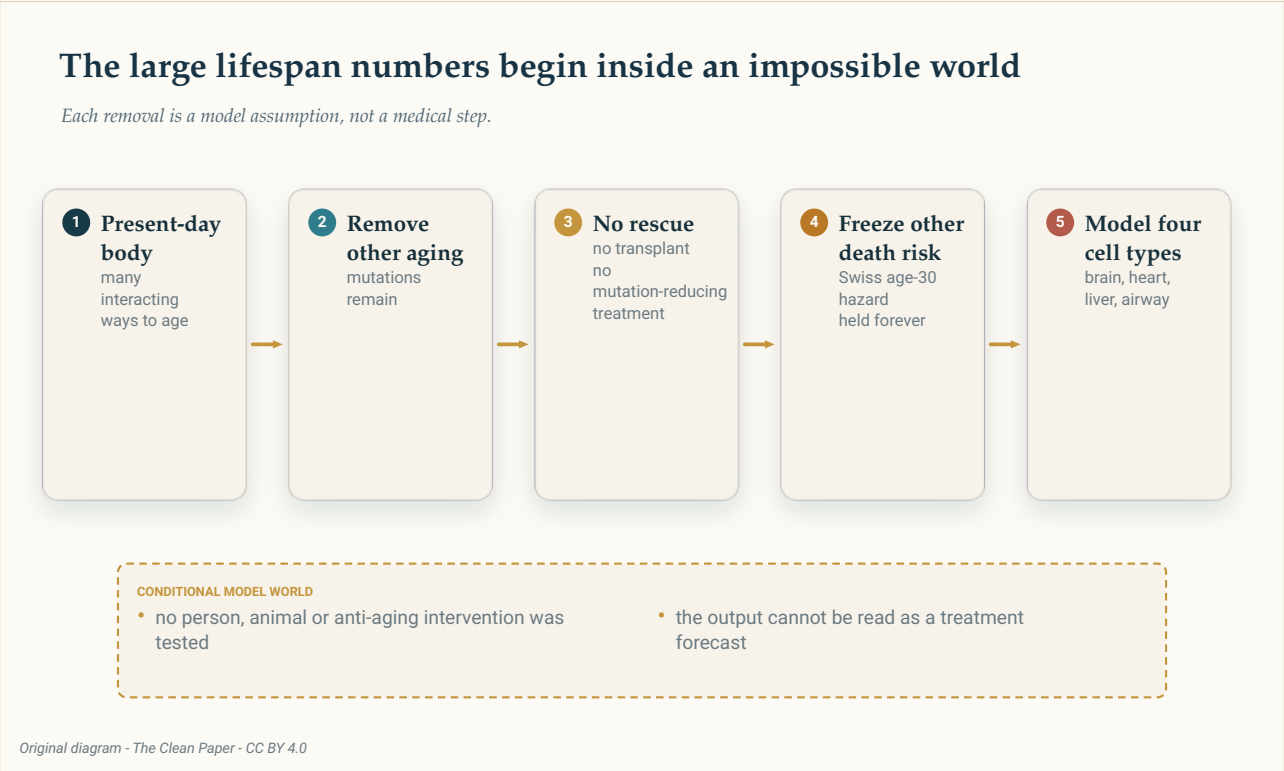
想象这样一个人体：我们熟悉的几乎所有衰老过程都被关掉了。血管不会随着年龄持续恶化；蛋白质质量不会逐步下降；炎症、癌症和其他与年龄相关的故障不会越来越常见。没有器官移植，也没有任何治疗去减缓细胞内部 DNA 变化的积累。

接下来会坏掉什么？

一项新的计算建模研究，把群体生存的数学曲线与四种组织中由突变造成细胞丢失的计算机模拟结合起来。它给出了一个有条件的答案：有害**体细胞突变**造成的细胞逐渐丢失，最终可能成为一个瓶颈，尤其是在脑和心脏中。体细胞突变是人在一生中某个身体细胞后天获得的 DNA 变化。它不会通过卵子或精子遗传给下一代，而且绝大多数此类变化既不会杀死细胞，也不会导致疾病。

这篇研究最容易被标题引用的结果，是模型给出的 **146–194 岁**中位寿命，具体数值取决于四种组织的失效被允许以何种方式彼此相关。但这并不是对今天人类能活多久的估计，也不是某种治疗的预测效果。研究没有测试任何人、动物或抗衰老干预。

这个数字属于一个有意构造、现实中不可能存在的世界。理解这个世界，才是这项研究真正要做的事。



模型先移除几乎所有进行性衰老过程，然后才问由突变造成的细胞丢失会带来什么。这是一个条件化的模型世界，不是治疗方案。

The Clean Paper CC BY 4.0

首先，构造一个几乎不衰老的人群

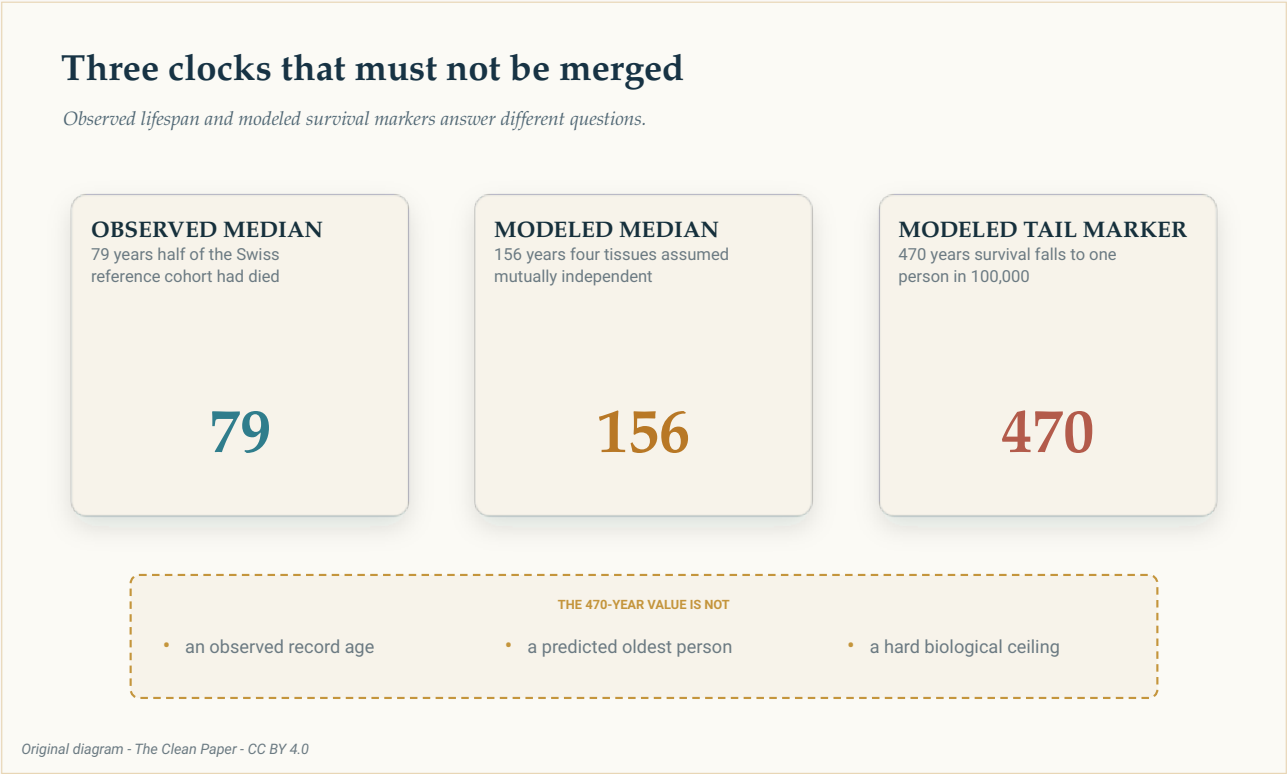
作者从瑞士的死亡率数据出发。他们把年死亡风险冻结在大约 30 岁时的水平，然后让这个很低的风险永远保持不变。现实中，死亡率会随着年龄显著上升；在这个基线模型里，它不会。

即使如此简化，模型人群仍然会死于**背景死亡率**：也就是除模型正在研究的突变过程之外，其他所有死亡原因。但因为这种风险从不随年龄增加，数学结果会被拉到极其漫长的时间尺度。模型中的中位剩余寿命为 **1,759 年**。起始人群中每 100,000 人只剩 1 人存活的时间，则出现在 **29,221 年**。

这两个数字都不是生物学主张。它们只是展示：如果把成年早期很低的年死亡风险无限期外推，会发生什么。

论文使用了几种不能混为一谈的 “时钟”：

- 瑞士参照人群的**实际观察中位寿命**是 79 岁。
- 论文采用的人类实际最长寿纪录是 122 岁。
- **模型中位寿命**指的是模拟人群中一半已经死亡的时间点。
- 论文所谓的模型 **“最大寿命”**，并不是 “理论上最老的人”。它指生存比例降到 0.001% 的时间，也就是起始每 100,000 人只剩 1 人。



实际观察寿命、模型中位寿命和模型中的十万分之一生存标记回答的是不同问题。470 年这个标记不是对最长寿纪录的预测，也不是一道刚性的生物学上限。

The Clean Paper CC BY 4.0

> **为什么把十万人中只剩一人叫作 “最大值”?**
>
> 一条平滑的模拟生存曲线可能永远不会精确降到零。因此，作者选择了一个很小的生存比例——0.001%——作为操作性终点。这样可以用同一种标准比较不同模型运行结果。它并不意味着生物学上在这个年龄存在一堵墙，也不能确定某个个体最多能活多久。

不容易自我补充的细胞，会更早成为瓶颈

下一步，模型加入由突变造成的细胞丢失。只有当一次突变破坏了足够多的重要遗传信息、使细胞失去功能时，模型才把它算作 “致死突变”。这种情况发生的概率存在很大不确定性，因此研究并不是对每一种细胞都直接测量，而是通过模型设定。

作者首先研究了两类**有丝分裂后细胞**：成熟后通常不会再通过分裂进行日常补充的细胞。他们的例子是大脑皮层神经元和心肌细胞——让心脏收缩的肌肉细胞。

在固定不变的背景死亡风险基础上加入神经元丢失后，模型人群的中位寿命变为 **194 年**，十万分之一生存标记为 **557 年**。加入心肌细胞丢失时，这两个数值分别为 **208 年**和 **868 年**。如果先不加入背景死亡率，只看器官本身，模型中位失效时间约为 198 年和 212 年。

这些结果并不说明真实的大脑或心脏里存在一个倒计时钟。它们说明的是：在这个模型内部，当几乎所有其他会逐步加重的问题都被移除之后，那些日常补充能力很弱的细胞群一旦持续丢失，会比恒定的低背景死亡风险更早变得重要。

能否补充细胞，会改变整个算术

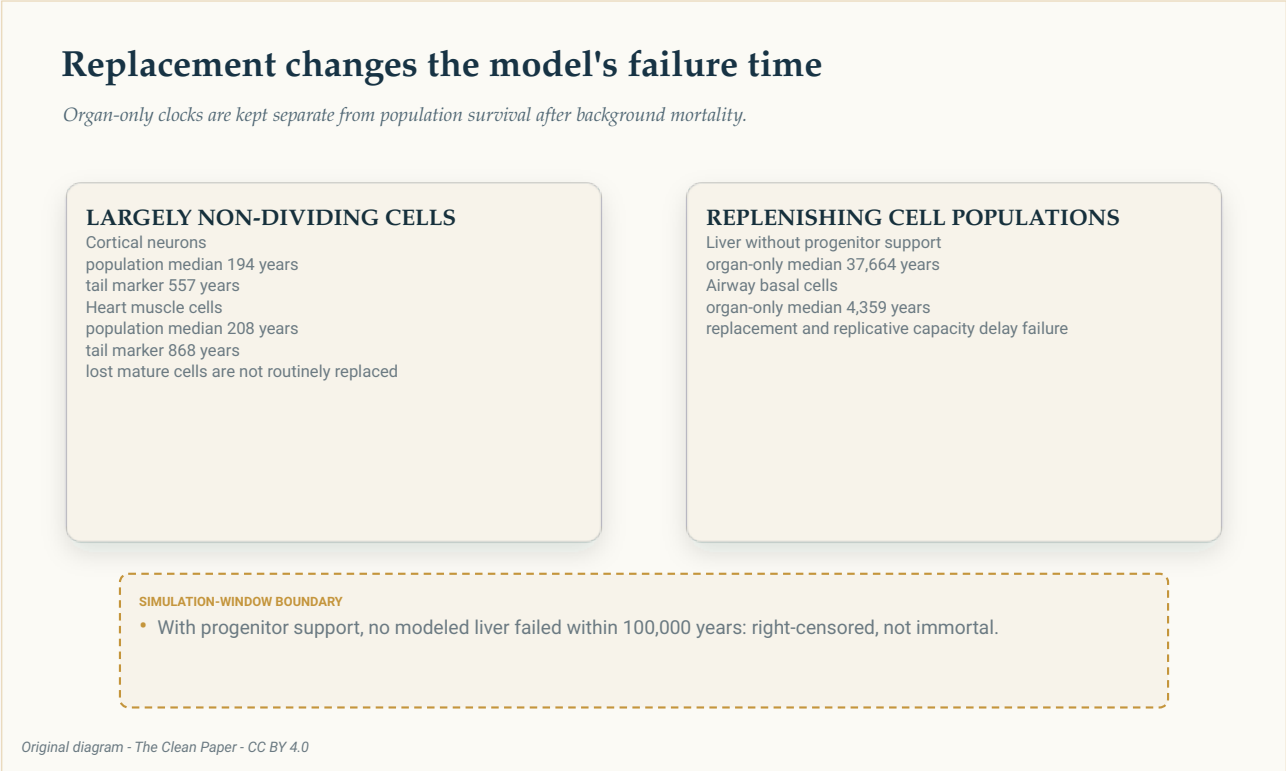
能够分裂的组织情况不同，因为丢失的细胞可以得到补充。

如果肝细胞没有祖细胞群支持，模型中的器官失效中位时间是 **37,664 年**。但一旦再加入冻结的背景死亡率，人群中位寿命又降回 **1,755 年**，几乎等于 “不衰老” 基线。原因很简单：模型中的突变性肝衰竭发生得太晚，在那之前背景死亡已经占了主导。

当模型给肝脏加入一群能够补充细胞的祖细胞后，在 **100,000 年模拟窗口**内，没有任何一个模拟肝脏达到失效阈值。这不等于 “肝脏永生”，而是统计学上的右删失：模拟观察结束时，模型中的失效事件尚未发生。

帮助补充气道上皮的呼吸道基底细胞，其模型器官失效中位时间为 **4,359 年**，只看器官时的十万分之一标记为 **7,617 年**。加入背景死亡率以后，中位寿命约为 1,755 年，尾部十万分之一标记为 **7,132 年**。

这些 “几千年” 都不是对真实肺或肝脏的预测。真实组织还会经历炎症、纤维化、血管损伤、癌症、感染以及与其他器官的相互作用，而这个极度简化的模型都没有包含这些过程。



基本不再分裂的细胞与能够补充细胞的组织，对模型中的细胞丢失反应不同。器官自身的失效时间，与加入背景死亡率后整个人群的生存时间被明确分开。

The Clean Paper CC BY 4.0

只有假设四种组织相互独立，才得到 156 年

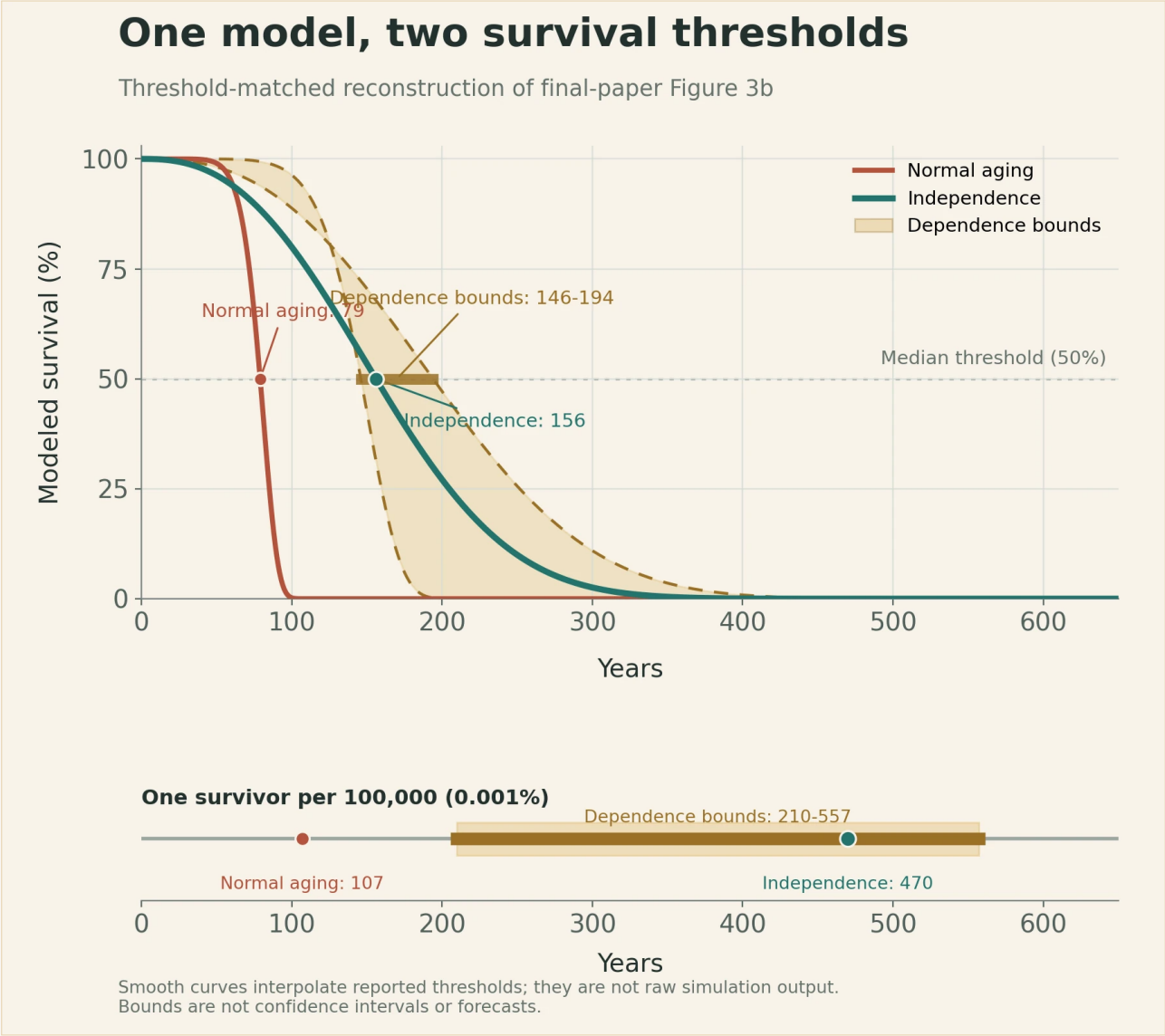
随后，作者把神经元、心肌细胞、肝细胞和呼吸道基底细胞组合起来。人体被表示成一个**可靠性系统**：只要任何一个必需组件失效，模型中的整个生物体就算失效。固定在 30 岁水平的背景死亡风险仍然保留。

为了把四种组织模型组合起来，作者把人体看作串联系统：只有每一个必需组织组件都继续工作，模型生物体才存活。在**相互独立**假设下，知道一种组织什么时候失效，不会改变另一种组织的失效概率，因此四条生存概率可以直接相乘。这样得到的模型中位寿命为 **156 年**，十万分之一生存标记为 **470 年**。

独立假设在数学上很方便，但器官并不是互不相干的机器。它们共享血液供应、炎症、激素、神经信号和全身性压力；一个器官的失效会改变另一个器官所处的环境。

为了展示未知的相关关系能把结果推到多远，作者计算了**弗雷歇界（Frechet bounds）**：当每个组件自身的生存曲线已知，但组件之间怎样相关未知时，它给出联合生存曲线在数学上可能达到的最外侧范围。由此得到的中位寿命范围是 **146–194 年**，十万分之一生存范围是 **210–557 年**。

这些范围不是某个预测值周围的置信区间。上界对应各组织失效时间完美对齐的情况；当组件多于两个时，下弗雷歇界甚至可能不对应任何现实可达到的联合模式。它们的作用，是显示：模型知道每个部件，却不知道这些部件会怎样一起失效时，答案可以移动多远。



青绿色曲线是四种组织在相互独立假设下的结果。琥珀色包络连接按阈值匹配重建出的数学依赖界，锈色曲线则是论文中的正常衰老参照。由于最终来源没有公开完整曲线数据，这些平滑线只是对论文报告的 50% 和 0.001% 交叉点做插值，并不是重新运行模拟得到的原始结果。这里的界是数学边界，不是置信区间，也不是预测。

Original chart - The Clean Paper; thresholds from Efimov et al., npj Aging (2026), Figure 3b CC BY 4.0

相互独立只是一个参照情形。依赖界给出数学上的最外限制，另外 300 组参数则展示 “单次突变杀死一个细胞的概率” 存在多大的额外不确定性。

The Clean Paper CC BY 4.0

> **什么是依赖界?**
>
> 假设我们知道四个组件在某个时间点各自仍能正常工作的概率，却不知道它们是否倾向于同时失效。弗雷歇界可以在不指定某种具体相关结构的情况下，给出联合结果在数学上允许的最宽范围。它们是在缺失信息周围画出的护栏，不是来自重复观察人类数据的误差条。

“突变是否会杀死细胞” 本身就是一个很大的不确定来源

模型有一个输入尤其难确定：一次新突变会导致细胞死亡或失去功能的概率。

补充材料使用 **300 组参数**重新进行了分析。无论是单碱基突变，还是较短的插入或缺失，模型都把 “一次突变杀死一个细胞” 的概率下限设为 **1.94 x 10^-7**。不同细胞的上限分别为：神经元 **2.25 x 10^-4**、心肌细胞 **1.08 x 10^-4**、肝细胞 **1.02 x 10^-4**、肝祖细胞 **1.60 x 10^-4**、气道基底细胞 **1.77 x 10^-4**。这些数值是在对数尺度上独立抽样的，因此变化可以跨越多个数量级，而不是只上下浮动几个百分点。

改变这些不确定输入，会让某些组织的失效年龄移动大约 10 到 100 倍。不过在全部参数组合中，一个大的顺序始终没变：不分裂的组织比能够补充细胞的组织更早受到突变限制。这个稳定顺序支持 “不同组织类型之间的比较”，却不能告诉我们哪一个具体寿命数字才是正确答案。

敏感性分析回答的是："当不确定输入改变时，结论还能不能保持？"它不会告诉我们哪个输入值是真实的。

模型移除了现实中通常更早出现的生物学问题

这个情景只包含四种细胞群。它把致死突变视为彼此独立的细胞层面事件，并用选定的细胞群阈值来代表器官失效。它不包含"细胞没死但功能变差"的亚致死性功能障碍，也不包含受损克隆扩张并挤掉健康细胞的情况。器官之间的相互作用也被大幅简化。

癌症同样被放到一边。模型假设恶性转化会被免疫监视清除，因此癌症不会随年龄增加。会逐步加重的炎症、内分泌、血管和神经反馈也都不存在。

这里还有一个更深层的反事实问题。模型使用的突变率，是从现实中、真实衰老身体的组织估计出来的；但随后，它却把这些速率放进一个已经移除了氧化应激和其他进行性衰老过程的身体。现实中不存在这样一个人群，因此这一整套前提无法被直接验证。

如果把遗漏的其他失效方式加入模型，所谓上限只可能更早到来，而不会让论文报告的那些年龄更容易达到。

那些巨大数字究竟有什么用

顺着论文往前读，看起来好像结果是从 1,759 年一路降到 156 年。反过来看，它的目的就更清楚了。

1,759 年这个基线本来就是故意荒诞的。它先构造一个"年龄不再提高大多数风险"的世界，然后再把突变造成的大脑和心脏细胞丢失加进去，把这个虚构世界的寿命拉回到一个仍远高于实际人类寿命、但远低于人工基线的范围。

这个差距支持的是一个很窄的观点：即使很多其他进行性衰老过程都消失，体细胞突变的积累仍可能成为有意义的限制因素。它没有证明突变是衰老的唯一原因，也没有说明消除突变就能让人活到论文里的年龄。研究既没有模拟一种具体干预，也没有模拟降低突变率可能带来的伤害和代价。

这项练习的价值，不是许诺极端长寿，而是问：当那些显而易见的失效路径被拿掉以后，还会剩下哪些瓶颈？

简明总结

这项研究用人口统计模型和组织可靠性模型提出一个反事实问题：如果几乎所有其他进行性衰老过程都被消除，由突变造成的细胞丢失会怎样限制寿命？模型把背景死亡率始终固定在当代瑞士 30 岁人群的水平，只组合四种建模细胞群，也不允许移植或降低突变率的干预。在相互独立假设下，模型给出 156 年的中位寿命，以及 470 年的十万分之一生存标记。当作者允许四种组织失效之间采用任何数学上可能的依赖关系时，外侧边界分别扩展到 146–194 年和 210–557 年。神经元和心肌细胞比模型中的

肝脏和气道细胞群更早成为瓶颈。这些都是特定条件下的模拟输出，不是观察到的人类寿命极限、治疗预测，也不是人真的能活到这些年龄的证据。

不绕弯检查

论文真正显示了什么：在一个刻意极度简化的模型中，主要不再分裂的细胞一旦因突变持续丢失，会比冻结在低水平的背景死亡风险更早成为重要瓶颈。具体数值取决于器官模型、组织之间的依赖假设以及致死突变参数。

有用但有条件的结果：在四种组织相互独立时，综合中位寿命为 156 年。保持各组件生存曲线不变、但不确定它们怎样相关时，数学外界给出 146–194 年。模型中的十万分之一标记在独立假设下为 470 年，在这些边界之间为 210–557 年。

论文没有显示什么：人可以活到 194 岁或 557 岁；这些年龄是刚性的生物学极限；体细胞突变是衰老的唯一原因；任何治疗能够移除其他衰老过程；或者降低突变率就会产生模型中的结果。

主要局限：四种细胞群被用来代表整个身体；背景死亡率始终固定在 30 岁水平；癌症和其他进行性衰老机制被假设性移除；器官相互作用被简化；突变率来自真实的衰老组织；多个失效阈值和致死概率都是模型选择；而核心反事实前提无法在一个等价的人类群体中验证。

普通读者应该有多大信心？可以高度相信这些数字确实按照论文明确写出的模型和参数计算出来。对于“在这些假设下，不分裂组织比可补充组织更早成为瓶颈”这一质性对比，可以有中等程度信心。至于任何标题中的具体年龄是否预测了人类实际可达到的寿命，信心应该非常低。

来源

Efimov et al., Somatic mutations impose an entropic upper bound on human lifespan, npj Aging (2026), article in press
https://doi.org/10.1038/s41514-026-00421-6

Computational Aging Lab, model and analysis code
https://github.com/ComputationalAgingLab/somatic-mutations-simulation