The Clean Paper

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

模型幾乎移除了所有進行性衰老過程，體細胞突變仍讓這場思想實驗走到了終點

這個模型並不是說人類可以活到 *194* 歲。它把背景死亡率永遠固定在 *30* 歲時的水準，排除幾乎所有其他會隨年齡加重的衰老機制，然後詢問：在四種建模組織中，由突變造成的細胞丟失何時會導致失效？那些很大的年齡數字只是特定假設下的模型輸出，不是現實可達到的壽命，也不是治療效果預測。

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

一個模型幾乎移除了所有進行性衰老過程，體細胞突變仍讓思想實驗走到了終點

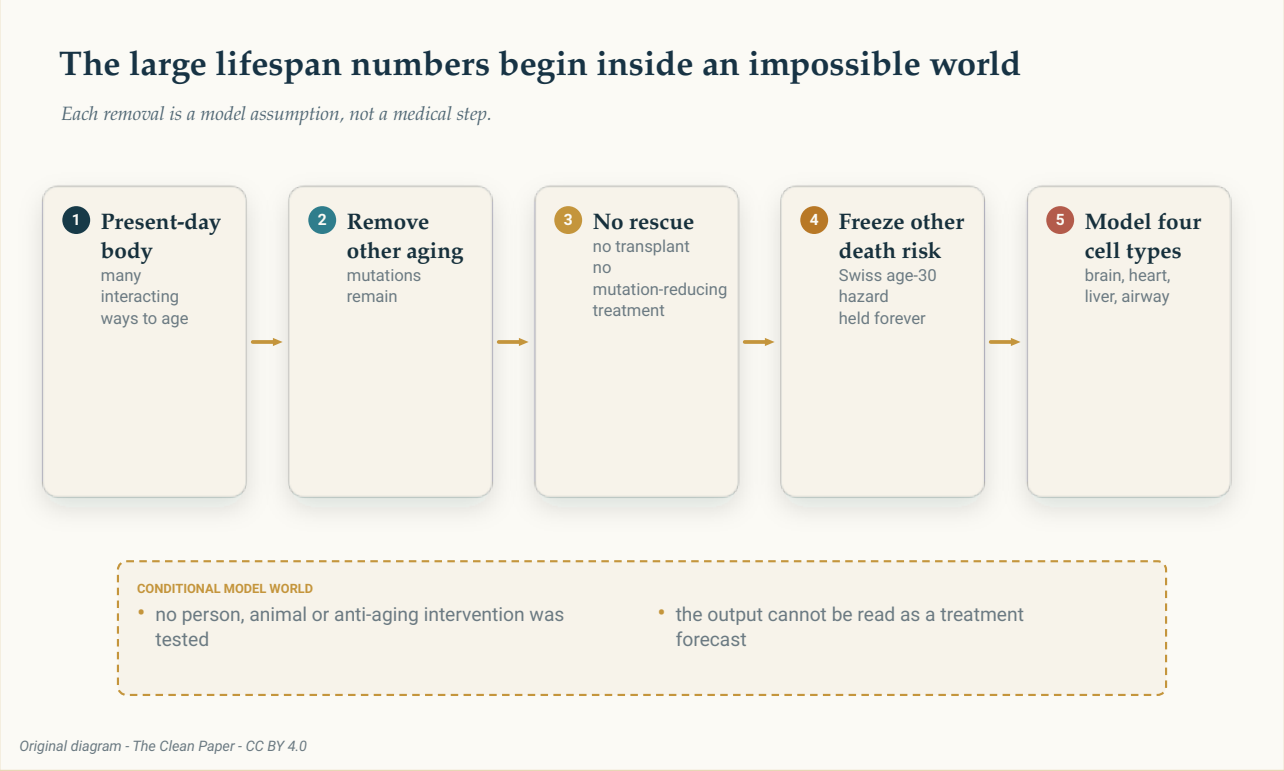
想像這樣一個人體：我們熟悉的幾乎所有衰老過程都被關掉了。血管不會隨著年齡持續惡化；蛋白質品質不會逐步下降；發炎、癌症和其他與年齡相關的故障不會越來越常見。沒有器官移植，也沒有任何治療去減緩細胞內部 DNA 變化的積累。

接下來會壞掉什麼？

一項新的計算建模研究，把群體生存的數學曲線與四種組織中由突變造成細胞丟失的電腦模擬結合起來。它給出了一個有條件的答案：有害**體細胞突變**造成的細胞逐漸丟失，最終可能成為一個瓶頸，尤其是在腦和心臟中。體細胞突變是人在一生中某個身體細胞後天獲得的 DNA 變化。它不會透過卵子或精子遺傳給下一代，而且絕大多數此類變化既不會殺死細胞，也不會導致疾病。

這篇研究最容易被標題引用的結果，是模型給出的 **146–194 歲**中位壽命，具體數值取決於四種組織的失效被允許以何種方式彼此相關。但這並不是對今天人類能活多久的估計，也不是某種治療的預測效果。研究沒有測試任何人、動物或抗衰老干預。

這個數字屬於一個有意構造、現實中不可能存在的世界。理解這個世界，才是這項研究真正要做的事。



模型先移除幾乎所有進行性衰老過程，然後才問由突變造成的細胞丟失會帶來什麼。這是一個條件化的模型世界，不是治療方案。

The Clean Paper CC BY 4.0

首先，構造一個幾乎不衰老的人群

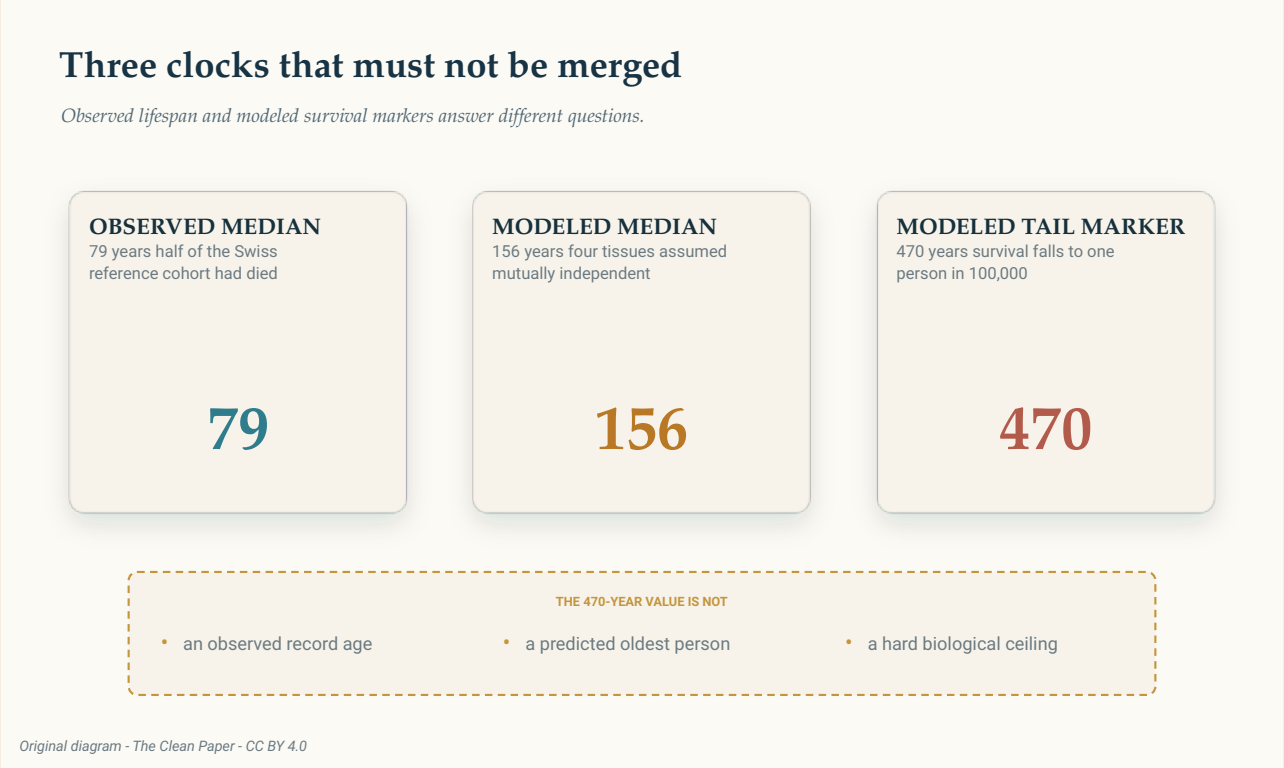
作者從瑞士的死亡率資料出發。他們把年死亡風險凍結在大約 30 歲時的水平，然後讓這個很低的風險永遠保持不變。現實中，死亡率會隨著年齡顯著上升；在這個基線模型裡，它不會。

即使如此簡化，模型人群仍然會死於**背景死亡率**：也就是除模型正在研究的突變過程之外，其他所有死亡原因。但因為這種風險從不隨年齡增加，數學結果會被拉到極其漫長的時間尺度。模型中的中位剩餘壽命為 **1,759 年**。起始人群中每 100,000 人只剩 1 人存活的時間，則出現在 **29,221 年**。

這兩個數字都不是生物學主張。它們只是展示：如果把成年早期很低的年死亡風險無限期外推，會發生什麼。

論文使用了幾種不能混為一談的「時鐘」：

- 瑞士參照人群的**實際觀察中位壽命**是 79 歲。
- 論文採用的人類實際最長壽紀錄是 122 歲。
- **模型中位壽命**指的是模擬人群中一半已經死亡的時間點。
- 論文所謂的模型「**最大壽命**」，並不是「理論上最老的人」。它指生存比例降到 0.001% 的時間，也就是起始每 100,000 人只剩 1 人。



實際觀察壽命、模型中位壽命和模型中的十萬分之一生存標記回答的是不同問題。470 年這個標記不是對最長壽紀錄的預測，也不是一道剛性的生物學上限。

The Clean Paper CC BY 4.0

> **為什麼把十萬人中只剩一人叫作「最大值」？**
>
> 一條平滑的模擬生存曲線可能永遠不會精確降到零。因此，作者選擇了一個很小的生存比例——0.001%——作為操作性終點。這樣可以用同一種標準比較不同模型運行結果。它並不意味著生物學上在這個年齡存在一堵牆，也不能確定某個個體最多能活多久。

不容易自我補充的細胞，會更早成為瓶頸

下一步，模型加入由突變造成的細胞丟失。只有當一次突變破壞了足夠多的重要遺傳資訊、使細胞失去功能時，模型才把它算作「致死突變」。這種情況發生的機率存在很大不確定性，因此研究並不是對每一種細胞都直接測量，而是透過模型設定。

作者首先研究了兩類**有絲分裂後細胞**：成熟後通常不會再藉由分裂進行日常補充的細胞。他們的例子是大腦皮層神經元和心肌細胞——讓心臟收縮的肌肉細胞。

在凍結的背景死亡風險上加入神經元丟失後，模型人群的中位壽命變為 **194 年**，十萬分之一生存標記為 **557 年**。加入心肌細胞丟失時，這兩個數值分別為 **208 年**和 **868 年**。如果先不加入背景死亡率，只看器官本身，模型中位失效時間約為 198 年和 212 年。

這些結果並不說明真實的大腦或心臟裡存在一個倒計時鐘。它們說明的是：在這個模型內部，當幾乎所有其他會逐步加重的問題都被移除之後，那些日常補充能力很弱的細胞群一旦持續丟失，會比恆定的低背景死亡風險更早變得重要。

能否補充細胞，會改變整個算術

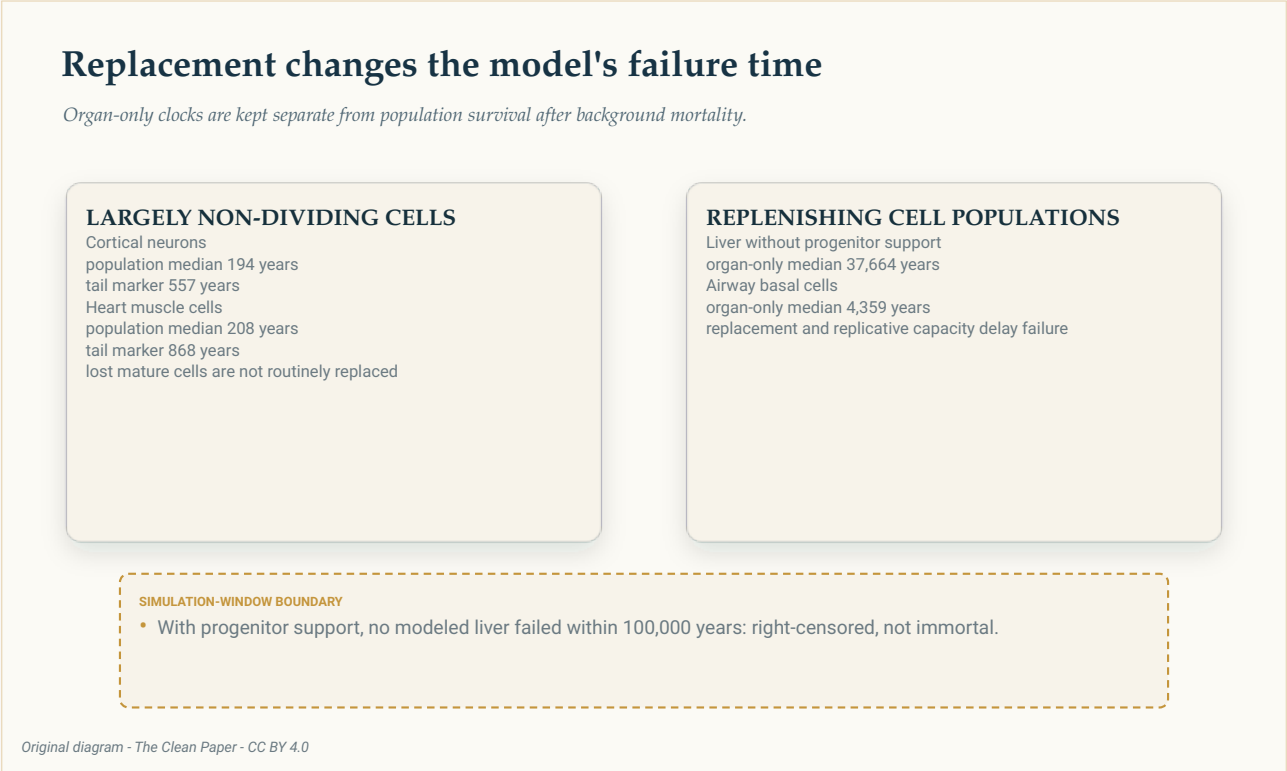
能夠分裂的組織情況不同，因為丟失的細胞可以得到補充。

如果肝細胞沒有祖細胞群支持，模型中的器官失效中位時間是 **37,664 年**。但一旦再加入凍結的背景死亡率，人群中位壽命又降回 **1,755 年**，幾乎等於「不衰老」基線。原因很簡單：模型中的突變性肝衰竭發生得太晚，在那之前背景死亡已經佔了主導。

當模型給肝臟加入一群能夠補充細胞的祖細胞後，在 **100,000 年模擬窗口**內，沒有任何一個模擬肝臟達到失效門檻值。這不等於「肝臟永生」，而是統計上的右設限：模擬觀察結束時，模型中的失效事件尚未發生。

幫助補充氣道上皮的呼吸道基底細胞，其模型器官失效中位時間為 **4,359 年**，只看器官時的十萬分之一標記為 **7,617 年**。加入背景死亡率以後，中位壽命約為 1,755 年，尾部十萬分之一標記為 **7,132 年**。

這些「幾千年」都不是對真實肺或肝臟的預測。真實組織還會經歷發炎、纖維化、血管損傷、癌症、感染以及與其他器官的相互作用，而這個極度簡化的模型都沒有包含這些過程。



基本不再分裂的細胞與能夠補充細胞的組織，對模型中的細胞丟失反應不同。器官自身的失效時間，與加入背景死亡率後整個人群的存活時間被明確分開。

The Clean Paper CC BY 4.0

只有假設四種組織相互獨立，才得到 156 年

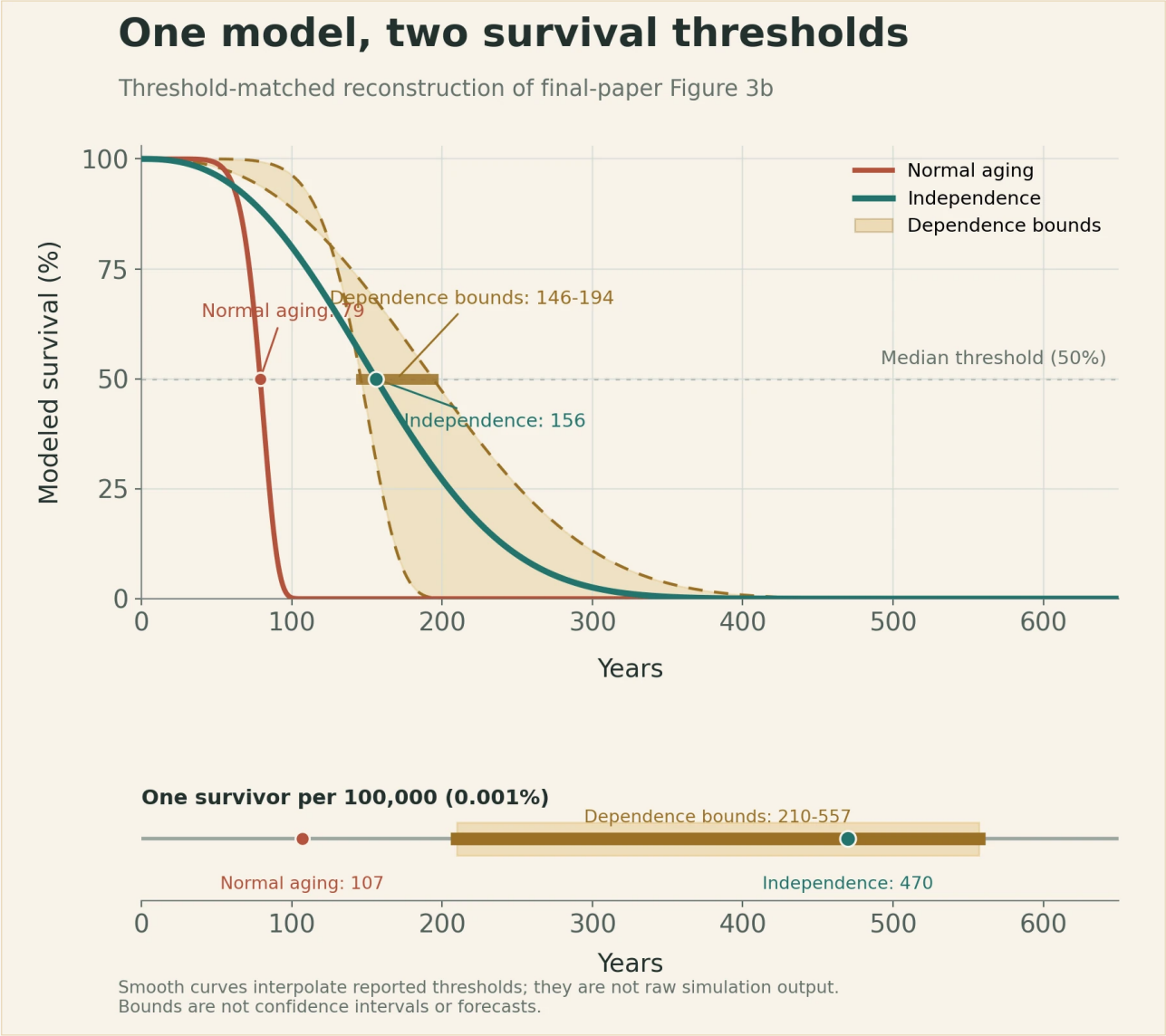
隨後，作者把神經元、心肌細胞、肝細胞和呼吸道基底細胞組合起來。人體被表示成一個**可靠性系統**：只要任何一個必需組件失效，模型中的整個生物體就算失效。凍結在 30 歲時的水準的背景死亡風險仍然保留。

為了把四種組織模型組合起來，作者把人體看作串聯繫統：只有每一個必需組織組件都繼續工作，模型生物體才存活。在**相互獨立**假設下，知道一種組織什麼時候失效，不會改變另一種組織的失效機率，因此四條生存機率可以直接相乘。這樣得到的模型中位壽命為 **156 年**，十萬分之一生存標記為 **470 年**。

獨立假設在數學上很方便，但器官並不是互不相乾的機器。它們共享血液供應、發炎、激素、神經訊號和全身性壓力；一個器官的失效會改變另一個器官所處的環境。

為了展示未知的相關關係能把結果推到多遠，作者計算了**弗雷歇界（Frechet bounds）**：當每個組件自身的生存曲線已知，但組件之間怎樣相關未知時，它給出聯合生存曲線在數學上可能達到的最外側範圍。由此得到的中位壽命範圍是 **146–194 年**，十萬分之一生存範圍是 **210–557 年**。

這些範圍不是某個預測值周圍的信賴區間。上界對應各組織失效時間完美對齊的情況；當組件多於兩個時，下弗雷歇界甚至可能不對應任何現實可達到的聯合模式。它們的作用，是顯示：模型知道每個部件，卻不知道這些部件會怎樣一起失效時，答案可以移動多遠。



青綠色曲線是四種組織在相互獨立假設下的結果。琥珀色包絡連接按門檻值匹配重建出的數學依賴界，鏽色曲線則是論文中的正常衰老參照。由於最終來源沒有公開完整曲線資料，這些平滑線只是對論文報告的 50% 和 0.001% 交叉點做插值，並不是重新運行模擬得到的原始結果。這裡的界是數學邊界，不是信賴區間，也不是預測。

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

相互獨立只是一個參照情形。依賴界給出數學上的最外限制，另外 300 組參數則展示「單次突變殺死一個細胞的機率」存在多大的額外不確定性。

The Clean Paper CC BY 4.0

> **什麼是依賴界？**
>
> 假設我們知道四個組件在某個時間點各自仍能正常工作的機率，卻不知道它們是否傾向於同時失效。弗雷歇界可以在不指定某種具體相關結構的情況下，給出聯合結果在數學上允許的最寬範圍。它們是在缺失資訊周圍畫出的護欄，不是來自重複觀察人類資料的誤差條。

「突變是否會殺死細胞」本身就是一個很大的不確定來源

模型有一個輸入尤其難確定：一次新突變會導致細胞死亡或失去功能的機率。

補充材料使用 **300 組參數**重新進行了分析。無論是單鹼基突變，還是較短的插入或缺失，模型都把「一次突變殺死一個細胞」的機率下限設為 **1.94 x 10^-7**。不同細胞的上限分別為：神經元 **2.25 x 10^-4**、心肌細胞 **1.08 x 10^-4**、肝細胞 **1.02 x 10^-4**、肝祖細胞 **1.60 x 10^-4**、氣道基底細胞 **1.77 x 10^-4**。這些數值是在對數尺度上獨立抽樣的，因此變化可以跨越多個數量級，而不是只上下浮動幾個百分點。

改變這些不確定輸入，會讓某些組織的失效年齡移動大約 10 到 100 倍。不過在全部參數組合中，一個大的順序始終沒變：不分裂的組織比能夠補充細胞的組織更早受到突變限制。這個穩定順序支持

「不同組織類型之間的比較」，卻不能告訴我們哪一個具體壽命數字才是正確答案。

敏感性分析回答的是：「當不確定輸入改變時，結論還能不能保持？」它不會告訴我們哪個輸入值是真實的。

模型移除了現實中通常更早出現的生物學問題

這個情景只包含四種細胞群。它把致死突變視為彼此獨立的細胞層面事件，並用選定的細胞群門檻值來代表器官失效。它不包含「細胞沒死但功能變差」的亞致死性功能障礙，也不包含受損克隆擴張並擠掉健康細胞的情況。器官之間的相互作用也被大幅簡化。

癌症同樣被放到一邊。模型假設惡性轉化會被免疫監視清除，因此癌症不會隨年齡增加。會逐步加重的發炎、內分泌、血管和神經回饋也都不存在。

這裡還有一個更深層的反事實問題。模型使用的突變率，是從現實中、真實衰老身體的組織估計出來的；但隨後，它卻把這些速率放進一個已經移除了氧化應激和其他進行性衰老過程的身體。現實中不存在這樣一個人群，因此這一整套前提無法被直接驗證。

如果把遺漏的其他失效方式加入模型，所謂上限只可能更早到來，而不會讓論文報告的那些年齡更容易達到。

那些巨大數字究竟有什麼用

順著論文往前讀，看起來好像結果是從 1,759 年一路降到 156 年。反過來看，它的目的就更清楚了。

1,759 年這個基線本來就是故意荒誕的。它先構造一個「年齡不再提高大多數風險」的世界，然後再把突變造成的大腦和心臟細胞丟失加進去，把這個虛構世界的壽命拉回到一個仍遠高於實際人類壽命、但遠低於人工基線的範圍。

這個差距支持的是一個很窄的觀點：即使很多其他進行性衰老過程都消失，體細胞突變的積累仍可能成為有意義的限制因素。它沒有證明突變是衰老的唯一原因，也沒有說明消除突變就能讓人活到論文裡的年齡。研究既沒有模擬一種具體干預，也沒有模擬降低突變率可能帶來的傷害和代價。

這項練習的價值，不是許諾極端長壽，而是問：當那些顯而易見的失效路徑被拿掉以後，還會剩下哪些瓶頸？

重點摘要

這項研究用人口統計模型和組織可靠性模型提出一個反事實問題：如果幾乎所有其他進行性衰老過程都被消除，由突變造成的細胞丟失會怎樣限制壽命？模型把背景死亡率永遠凍結在當代瑞士 30 歲人群水平，只組合四種建模細胞群，也不允許移植或降低突變率的干預。在相互獨立假設下，模型給出

156 年的中位壽命，以及 470 年的十萬分之一生存標記。當作者允許四種組織失效之間採用任何數學上可能的依賴關係時，外側邊界分別擴展到 146–194 年和 210–557 年。神經元和心肌細胞比模型中的肝臟和氣道細胞群更早成為瓶頸。這些都是特定條件下的模擬輸出，不是觀察到的人類壽命極限、治療預測，也不是人真的能活到這些年齡的證據。

務實檢視

論文真正顯示了什麼：在一個刻意極度簡化的模型中，主要不再分裂的細胞一旦因突變持續丟失，會比凍結在低水準的背景死亡風險更早成為重要瓶頸。具體數值取決於器官模型、組織之間的依賴假設以及致死突變參數。

有用但有條件的結果：在四種組織相互獨立時，綜合中位壽命為 156 年。保持各組件生存曲線不變、但不確定它們怎樣相關時，數學外界給出 146–194 年。模型中的十萬分之一標記在獨立假設下為 470 年，在這些邊界之間為 210–557 年。

論文沒有顯示什麼：人可以活到 194 歲或 557 歲；這些年齡是剛性的生物學極限；體細胞突變是衰老的唯一原因；任何治療能夠移除其他衰老過程；或者降低突變率就會產生模型中的結果。

主要侷限：四種細胞群被用來代表整個身體；背景死亡率永遠凍結在 30 歲時的水準；癌症和其他進行性衰老機制被假設性移除；器官相互作用被簡化；突變率來自真實的衰老組織；多個失效門檻值和致死機率都是模型選擇；而核心反事實前提無法在一個等價的人類群體中驗證。

普通讀者應該有多大信心？可以高度相信這些數字確實按照論文明確寫出的模型和參數計算出來。對於「在這些假設下，不分裂組織比可補充組織更早成為瓶頸」這一質性對比，可以有中等程度信心。至於任何標題中的具體年齡是否預測了人類實際可達到的壽命，信心應該非常低。

來源

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