

大流行烏龍:頂尖醫學雜誌撤論文(1): 速寫速登速撤

美國St. Louis大學及Glennon主教兒童醫院 朱真一

前言

2019年12月開始流行的冠狀病毒疾病 Covid-19,由嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒第 二型(SARS-CoV-2)引發。最初在2019年12月 於中國湖北武漢市開始,台灣通用武漢肺炎病 毒之名。早已變成了全世界性的大流行病,全 球幾乎所有地區都流行。確診的病例及死亡人 數都是空前,目前大流行還進行中,全世界一 般而言尤其美國,還沒達到可以控制的局面。

疫疾在全世界嚴重地大流行之際,世界 各地有種種的混亂。非常慶幸台灣是全世界防 範得最好的國家,可是世界第一強國美國,川 普總統的作為混亂,不但小看這超級病毒而不 注重外,更多反科學的作風,使美國變成世界 疫情最嚴重的國家。情況險峻及混亂中,跟學 術及醫學有關的烏龍及醜聞事件一再發生。這 裡就以《大流行(Pandemic)烏龍》為此系列的 通稱,來探討回顧這大疫情期間發生的烏龍事 件。

雖然目前有關學術及醫學的主要烏龍事件 跟台灣沒關係,不過從以後的討論,可知道還 是多少會影響台灣。拙著系列一再強調,多多 探討國外的錯誤,瞭解事件的來龍去脈,台灣 也可從這些教訓中學習。因為大流行的混亂, 烏龍事件不少,拙文系列只回顧探討,有關醫 學、公共衛生以及學術上的事件。首先來討論 兩頂尖醫學期刊論文撤回(retraction)的醜聞。 兩論文會很快地寫出、刊登、及撤回,跟大流 行息息相關,為什麼會發生又如何發現及撤 回,應該值得多去探討及學習這烏龍的教訓。

頂尖雜誌的特級烏龍

今年六月同一天,世界最頂級的兩大 醫學雜誌Lancet及New England Journal of Medicine(NEJM)於6月4日撤回,由哈佛大學 醫學院領銜發表的論文,兩文都有關Covid-19 治療,都牽涉了三位作者。其中第一作者及 通訊作者(負責任)是哈佛大學醫學院的講 座教授,提供數據的Surgisphere公司及執行長 (CEO)不再出聲辯白,撤文11天後公司關閉網 站,這是我探討過的學術醜聞中的特級烏龍 案。

這論文撤案,不是一時錯誤不察,看 來是有造假意圖,最可能是從開始就是詐騙 (fraud),可說烏龍之極。有關的調查文獻很 多,拙文依據報導科學新聞的Science¹⁻³及The Scientist⁴⁻⁷的好多篇詳細討論,Nature的一報 導⁸,一般媒體如 The Guardian (衛報)⁹⁻¹¹、紐 約時報¹²等。當然其他媒體、科學及醫學期刊 還有更多的調查分析。

Lancet於5月22日發表有關奎寧類抗 瘧藥的hydroxychloroquine, chloroquine及 macrolides抗生素(Azithromycin為主)治療 Covid-19病毒感染的結果。病例很多而且結果 驚人,因對這大流行疫疾影響很大,馬上就被 很多人質疑。作者沒確認數據的來源可靠,發 表這烏龍的研究,後來撤回這及另篇在NEJM 的論文。

美國、巴西、印度等一些國家的領導者, 提倡及推銷這些奎寧類抗瘧藥,說可以治療或 預防Covid-19的感染,更使這撤論文的烏龍事 件,變成國際的「特級」大醜聞。關鍵的三位 作者及提供數據的Surgisphere公司,還有其他 不少令人質疑的各種問題。事件本身很複雜, 此章拙文先來簡述撤文的過程。

Lancet論文撤回的烏龍

Lancet 於今年5月22日發表一 "Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis"。下圖一可 看到Lancet特別標明此論文已被撤回,內有發 表、更正、關心、及撤回的日期及連接那些文 獻網址,可連接上去閱讀詳細的內容。

這論文的內容說收集到由2019年12月20 日到2020年4月14日住院於世界各國671間醫 院共96,032的Covid-19的病例。其中的14,888 病人,可分4組,用抗瘧藥chloroquine(CQ)或 hydroxycholoquine(HCQ)單獨或加上macrolide 的抗生素來治療。沒用這些藥治療的82,000多 病例當對照組的死亡率是9.3%,單獨用抗瘧藥 CQ組是18.0%及另一HCQ組是16.4%,加用抗 生素的CQ+抗生素組是23.8%,而HCQ+抗生 素組是22.2%。論文還報告在住院期間,對照 組只有0.3%產生新的心室心律不整,上述治療 組中,單獨用抗瘧藥CQ組是6.1%而HCQ組是 4.3%; CQ加上抗生素的是8.1%及HCQ加上抗 生素的是6.5%。

這報導很明顯地指出,兩抗瘧藥不但沒有 治療Covid-19的效果,尤其加上抗生素後,死 亡率從9.3%增加到18%~23.8%。死亡率的增 加跟住院後發生的心律不整有關,從0.3%增 加到4.3~8.1%。用抗瘧藥尤其加用macrolide 抗生素來治療,很明顯地會增加死亡率,及心 律不整。這很令人震驚的結果發表後,WHO 及英國、法國等國就因此暫停一些HCQ/CQ對 Covid-19感染的治療研究。

因為這些藥物廣泛地使用,發表後幾小時 內,就有人開始質疑這些數據。不久後有位公 共衛生統計學家James Watson寫了一封公開信 給作者及編輯,那信最少有201位研究者連署 ¹³。提出的疑點不少,最主要的如:Australia的 數據跟國家公佈的不同,每個地區背景環境不 同、疾病不同,可是各地的死亡率很類似,抗 瘧藥中的CQ在Australia不容易得到,要特別 申請,可是論文中CQ組跟HCQ組使用人數差 不多。美國病例是大宗,可是論文使用藥量跟 美國委員會的推薦量不同。

因為質疑點很多,各種科學及媒體相繼 報導後,6月2日Lancet刊登了對此論文「表達 關心(Expression of concern)」的聲明,說作者 已要求,由不相關的第三者(third party)機構進 行獨立調查。兩天後6月4日,除了提供論文數 據的Surgisphere公司執行長S. Desai外的三位 作者,要撤回他們在Lancet發表這抗瘧藥及抗 生素治療Covid-19的論文(圖一)。因為提供 數據的Surgisphere,告訴本要執行調查的第三 者獨立機構,公司不能提供原始數據,說公司 跟提供數據的機構有合同及保密契約,不能違 約提供原始數據,這樣第三者機構自然無法調 查。

Latenti, 2020 May 22 dx: 10.1018/30140-073020131100-5 [Epub atward of print]	PMCID PMC725529 PMID 3245610
This article has been retracted. Retraction in Lancet 2020 Mill 22. See also PMC Hattactor	n.Pakę
RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine v macrolide for treatment of COVID-19: a multination	
Mandaep II Metra, Prof. MD. ^{4,4} Separa S Desai, MD. ² Frank Hundridow, Prof.	ND, ^C and Amil M.P.Wel, ND ^{E #}
Active information - Copyright and Learnin information Disclatting	
This article has been corrected. See Lancet 2020 May 30 See commentary "Historichon-Hydrogathorozano or chioroposteria allo or all CONID-318. antibiotic antibioti" in Lancet. 325/1943. This article has been retracted. See Lancet. 2020 May 22	hout a macroide for treatment of
See commentary "listraction - Hydrory chorocane or chorocane with or with COVID-19, a multivational impairs analysis" in Lancet, 325/1943	hod a macrolde for lowinnest of
See commentary "Histocical-Hydrogethicocase or chicropeers with or with COVID-19, a multitational mostic anatoso" in Lancat, 325(11943). This article has been retracted. See (ancat, 2020 May 22). This article has been corrected. See (ancat, 2020, 2000)(225), 62.	bod a macrolide for treatment of
See commentary "Historicon Hydrograficrozane or chioropone with or with COVID-19. a multivational mostly anatoso" in Lancet. 325/1943 This article has been corrected. See Lancet. 2020. 300(10255). n2 This article has been corrected. See Lancet. 2020. 300(10255). n2 This article has been corrected. See Lancet. 2020. 300(10255). n2	bod a macrolide for treatment of
See commentary "Historicon-Hydrosychioocarie or chioropone with or with COND-314 a mathematical receipt analysis of the careet, 325/1943, This article has been retracted. See Lancet, 2020 May 22, This article has been cerecied. See Lancet, 2020, 2020(2020), e2. This article has been cerecied. See Lancet, 2020, 2020(2020), e2. This article has been cerecied. See Lancet, 2020, 2020(2020), e2. Associated Data	
See commentary "Historicon High organization of childrogene with or will COND-319 a multivational mostly antaroot "in Lawset, 325/1943, This acticle has been retracted. See Lancet, 2020 May 2021 This acticle has been created. See Lancet, 2020 May 2021 This acticle has been created. See Lancet, 2020 May 2021 This acticle has been created by other attices in PMC. Associated Data	bod a macrotide for treatment of

圖一 Lancet的論文有關Mehra MR等人發 表論文的發表、更正、關心及撤回的日 期及連接的網址的第一頁,論文上蓋上 RETRACTION的彩色大字體字引人注 意。(本圖截自PubMed,網址:https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC7255293/?report=classic)

信中說為了保持作者的研究最高倫理及職 業性標準(ethical and professional guidelines), 在必須小心確保(scrupulously ensure)研究數據 來源的最高標準,三位作者說,因不能擔保原 始數據的忠實,他們要撤回這篇論文。

New England J Med論文撤回

兩小時後,另一頂尖醫學期刊NEJM, 所有的作者也宣佈同意撤回有關Covid-19感 染的治療及死亡率跟心臟血管病的文章:

"Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19"(圖二)。這篇文章

Cardiovascular Disease, D	rug Therapy, and Mortality in C	ovid-19
Mandeep R. Mohra, M.D., ² Sapan S. Das and Arnt N. Patel, M.D.	sar, M.D., Ph.D., <u>SreyRam Kay</u> , M.D., M.H.S., <u>T</u>	inothy D. Henry, M.D.,
Author information + Copyright and L	License information Discharmer	
NEJMe2012924 An expression of concern has been p NEJMe2020822	ngotemain-Aktosterone System and Covet-19* published for this article. See () Engl J Mod. 2 N Engl J Med. 2020. Jane Dr NE-8A-2021225	1020 June 02
This article has been (ded by other artic	cles in PMC	
Associated Data • Sopplementary Materials	G	
Abstract	17 m	Ge w 😒
Background	6	
	may disproportionately affect people with or potential harmful effect of augioteniin-coor ockers (ARBs) in this clinical context.	
Methoda		
	169 hospitals in Ania, Europe, and North An and drug therapy with in-hospital death amo	

圖二 有關Covid-19感染的治療及死亡率跟心臟 血管病的文章,在網站上的第一頁。上有論 文的發表及撤回有關的日期及連接內容的網 址。論文蓋上RETRACTION的彩色大字 體字來引人注目。(本圖截自PubMed,網 址:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/ articles/PMC7206931/)

the Surgical Outcomes Collaborative registry as having either died in the hospital or survived to duch

更早於5月1日就刊登,不過主要是Lancet文被 質疑後,對此論文的質疑才開始發聲。那論文 一樣利用Surgisphere公司提供的數據,論文說 是從2019年12月29日到2020年3月15日期間, 因Covid-19感染而住院於亞洲、歐洲及北美洲 169家醫院的8,910位病人的數據。

這論文因為病例人數多而會有很重要的 份量,內容證實高齡(>65歲)、吸烟者、 心臟冠血管病、心臟衰竭、心率不整、慢 性肺阻塞病等會增加住院後的死亡率。最

殹酉

主要的結論是:治療高血壓的angiotensinconverting-enzyme(ACE)或angiotensin-receptor blockers(ARB)藥,繼續治療時不會影響 Covid-19感染的死亡率。

不少人質疑其內容以及數據的來源,上面 提到的James Walson於6月2日又與其他共174 位研究者,寫了一封公開信給作者及編輯¹⁴。 提出不少的爭議,最主要的如來自少數醫院卻 有大量病例,大量病例數比官方報導病例還 多。6月2日NEJM發表「表達關心」的聲明, 兩天後於6月4日,在Lancet登出撤回論文兩小 時後,這篇論文的所有的作者們登出類似的聲 明撤回論文。

為了瞭解這特級烏龍及醜聞為何會發生, 應該先來回顧兩篇論文的三位關鍵作者以及提 供數據公司Surgisphere。問題最大又複雜的關 鍵所在的Surgisphere及創辦人/執行長Desai, 下期專文會討論,這裏先討論另兩位Drs. Mehra及Patel.

第一及通訊作者Dr. Mandeep Rajinder Mehra

這兩篇論文由同一Surgisphere公司提供數 據,有三位作者是這兩篇論文的共同作者(coauthor),兩篇論文的第一作者及通訊作者是 哈佛醫學院內科教授Dr. Mandeep R. Mehra。 根據以前提到各種文獻¹⁻¹²以及Wikipedia的資 料¹⁵,Dr. Mehra出生於印度,就讀及畢業於 印度的Mahatma Gandhi Institute of Medical Sciences醫學院,後來美國接受住院醫師及心 臟學研究醫師的訓練。

去哈佛大學醫學院前,曾擔任Maryland University內科教授及心臟組主任。現在是 哈佛最主要的教學醫院Brigham and Women's Hospital的Heart and Vascular Center的醫學主 任(medical director),擁有很榮耀的William Harvey Distinguished Chair 講座教授頭銜, 並有Eugene Braunwald Scholar的名號。他 是International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) 的會長以及該會會 刊*Journal of Heart and Lung Transplantation* 總編輯,還曾擔任過Heart Failure Society of America的會長。

有這些難得的榮耀職位,很使人感到「迷 惑」!為何Dr. Mehra會這樣輕率地寫出這些 論文,這些論文沒有其他哈佛心臟科手下參 與,他自己以第一作者投稿,文章應該是他主 寫。跟其他共同作者,沒有其他職業上合作過 的經驗,另兩位兩文都上名的共同作者Desai 及Patel,事後看來是會作弊的人物。Lancet 的總編輯說,事後看來這些數據,最可能是造 假及詐騙而來¹²。下面會再討論,他跟Patel兩 人是論文構想及設計者。

事後的撤文聲明中Dr. Mehra道歉,顯 然他很聰明,很技巧地聲明,把自己寫成是 Surgisphere公司的受害者。說只因世界大流行 Covid-19,為了趕緊讓人知道這重要的結果, 想把這不名譽的事件關鍵責任推開而說:「只 是希望對這危機時期的須要提出貢獻,而沒有 查清數據來源」。這事件對哈佛大學的名譽多 少受損,因為是特級的大烏龍案,或可說是哈佛大學的「奇恥大辱」,哈佛會如何處理?

Dr. Amit Nilkanth Patel

另兩位關鍵人物的Drs. Amit Patel及Sapan Desai兩人是連襟(brother-in-law)。論文的投稿 聲明一開始就寫Mehra及Patel是此論文構想及 設計者,還說Desai監督及執行如何取得數據 及統計分析。網站上就有人說:「好像兩人先 有研究的構想及設計,再由Desai去找數據來 適合已有構想及設計,再由Desai去找數據來 看,這投稿聲明好像是自己點出了問題的所 在!想用造假數據來符合hydroxychloroquine 無效並有危險的預定結論?有人甚至說,論文 就是作者們,特別設計來反對川普總統的提倡 及推銷這些藥的「政治預謀」?這一論點以後 會再討論。

根據上述文獻¹⁻¹²以及Wikipedia的資料¹⁶, Dr. Patel是美國出生的印度裔心臟外科醫師, 美國的Case Western Reserve大學醫學院畢 業。曾在University of Utah擔任外科教授,約 於2016年轉去University of Miami, 2018離開 Miami轉回Utah大學擔任無薪給的兼任教職, 不過這次兩論文撤回事件後,他跟University of Utah正式斷絕關係。

Utah大學醫院外科之前的網站,曾列出他 的資歷(Curriculum Vitae),可是當記者去調查 他的資歷時,大學網站上列出的他發表約百篇 論文的三分之二,是跟他同名,而不是他的論 文。Dr. Patel有興趣於用血幹細胞治療疾病, 曾在Lancet發表用血幹細胞治療心臟衰竭,可 減少住院及死亡率37%的報告。他很熱衷於提 倡,用血幹細胞來治療心臟病、年輕化、性功 能、糖尿病或失智症等情況,還嘗試商業化地 來推銷這類治療。最近轉向要用血幹細胞來治 療Covid-19病患。不過看到的評論或調查文, 提到Dr. Patel上述的醫療構想都沒跡象有進一 步的進展,當然不可能商業化地推廣。

病毒大流行的混亂及緊急性下,論文的審 查不嚴及趕緊散播知識的速成文化及環境下, 醫學及學術就容易出烏龍,造假或詐欺趁機出 現。上面提到Dr.Desai及他創辦及經營的公司 Surgisphere,就是可能趁機而扮演了烏龍的最 關鍵角色,下期就將探討最關鍵的Desai及他 的Surgisphere公司的角色。

參考文獻

- Servick K, Enserink M: A mysterious company's coronavirus papers in top medical journals may be unraveling. In Science website on 2020.6.2: https://www.sciencemag. org/news/2020/06/mysterious-company-scoronavirus-papers-top-medical-journals-maybe-unraveling (2020.8.1)
- Campbell H: Who is Surgisphere and how did they get into a Lancet Hydroxychloroquine paper? In Science website on 2020.6.4 : https://www.science20.com/content/who_is_ surgisphere_and_how_did_they_get_into_a_ lancet_hydroxychloroquine_paper (2020.8.1)

- 3. Piller C: Who's to blame? These three scientists are at the heart of the Surgisphere COVID-19 scandal. In Science website on 2020.6.8: https://www.sciencemag.org/news/2020/06/ whos-blame-these-three-scientists-are-heartsurgisphere-covid-19-scandal (2020.8.1)
- 4. Offord C: WHO halts Hydroxychloroquine testing over safety concerns. In Scientist website on 2020.5.27 : https://www.thescientist.com/news-opinion/who-haltshydroxychloroquine-testing-after-safetywarning-67573 (2020.8.1)
- 5. Offord C: Disputed Hydroxychloroquine study brings scrutiny to Surgisphere. In Scientist website on 2020.5.30 : https://www. the-scientist.com/news-opinion/disputedhydroxychloroquine-study-brings-scrutiny-tosurgisphere-67595 (2020.8.1)
- Offord C: Concerns build over Surgisphere's COVID-19 Dataset. In Scientist website on 2020.6.2: https://www.the-scientist.com/newsopinion/concerns-build-about-surgispherecorporations-dataset-67605 (2020.8.1)
- 7. Offord C: Lancet, NEJM retract Surgisphere studies on COVID-19 patients. In Scientist website on 2020.6.4: https:// www.the-scientist.com/news-opinion/ lancet-retracts-surgispheres-study-onhydroxychloroquine-67613 (2020.8.1)

- Ledford H, Van Noorden R: Covid-19 retractions raise concerns about data oversight. In Nature website on 2020.6.5: https://www. nature.com/articles/d41586-020-01790-y (2020.8.1)
- 9. Davey M, Kirchgaessner S, Boseley S: Surgisphere: governments and WHO changed Covid-19 policy based on suspect data from tiny US company. In The Guardian website on 2020.6.3: https://www.theguardian.com/ world/2020/jun/03/covid-19-surgisphere-whoworld-health-organization-hydroxychloroquine (2020.8.1)
- 10. Davey M, Kirchgaessner S: Surgisphere: mass audit of papers linked to firm behind hydroxychloroquine Lancet study scandal. In The Guardian website on 2020.6.10: https://www.theguardian.com/world/2020/ jun/10/surgisphere-sapan-desai-lancet-studyhydroxychloroquine-mass-audit-scientificpapers (2020.8.1)
- 11. Davey M: Covid-19 studies based on flawed Surgisphere data force medical journals to review processes. In The Guarddian website on 2020.6.12: https://www.theguardian.com/ world/2020/jun/12/covid-19-studies-basedon-flawed-surgisphere-data-force-medicaljournals-to-review-processes (2020.8.1)
- 12. Caryn R: The pandemic claims new victims:

prestigious medical journals In New York Times on 2020.6.14. updated 202.6.16: https:// www.nytimes.com/2020/06/14/health/virusjournals.html (2020.8.1)

- 13. Watson J: An open letter to Mehra et al and The Lancet. In the Internet: https://zenodo.org/ record/3871094#.Xx3QRUBFxPZ (2020.8.1)
- 14. Watson J: Open letter to Mandeep R. Mehra et al, and to Eric J Rubin . In Internet : https:// www.math.leidenuniv.nl/~gill/Open Letter NEJM.pdf (2020.8.1)
- 15. Mandeep R. Mehra in Wikipedia. In the Wikipedia website: https://en.wikipedia.org/ wiki/Mandeep R. Mehra (2020.8.1)
- 16. Amit Patel in Wikipedia. In Wikipedia website: https://en.wikipedia.org/wiki/Amit Patel (2020.8.1)
- 17. Sapan Desai in Wikipedia. In the Wikiapedia website: https://en.wikipedia.org/wiki/Sapan_ Desai (2020.8.1) 🛟

