

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*Science*¹⁻³及*The Scientist*⁴⁻⁷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hydroxychloroquine(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。



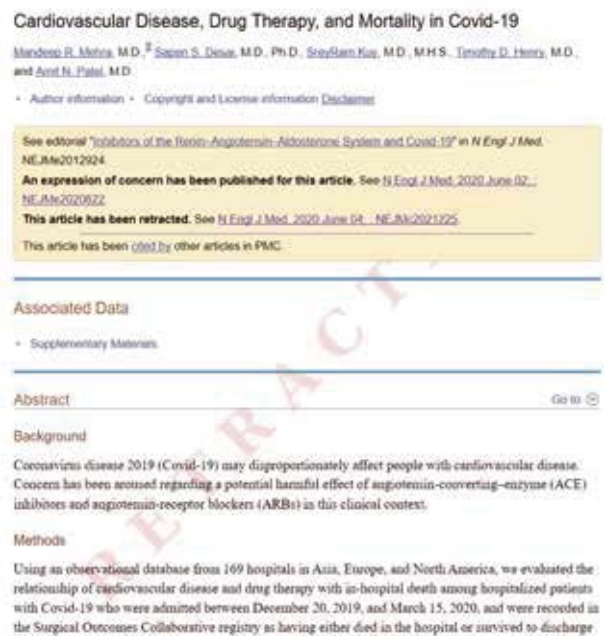
圖一 *Lancet*的論文有關Mehra MR等人發表論文的發表、更正、關心及撤回的日期及連接的網址的第一頁，論文上蓋上RETRACTION的彩色大字體字引人注意。(本圖截自PubMed，網址：<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255293/?report=classic>)

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



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意。(本圖截自PubMed，網址：<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7206931/>)

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

主要的結論是：治療高血壓的angiotensin-converting-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 Watson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(co-author)，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的預定結論？」，事後來看，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，造假或許欺趁機出現。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

1. 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-s-coronavirus-papers-top-medical-journals-may-be-unraveling> (2020.8.1)
2. 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-heart-surgisphere-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.the-scientist.com/news-opinion/who-halts-hydroxychloroquine-testing-after-safety-warning-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/disputed-hydroxychloroquine-study-brings-scrutiny-to-surgisphere-67595> (2020.8.1)
6. Offord C: Concerns build over Surgisphere's COVID-19 Dataset. In Scientist website on 2020.6.2: <https://www.the-scientist.com/news-opinion/concerns-build-about-surgisphere-corporations-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-on-hydroxychloroquine-67613> (2020.8.1)
8. 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-who-world-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-study-hydroxychloroquine-mass-audit-scientific-papers> (2020.8.1)
11. Davey M: Covid-19 studies based on flawed Surgisphere data force medical journals to review processes. In The Guardian website on 2020.6.12: <https://www.theguardian.com/world/2020/jun/12/covid-19-studies-based-on-flawed-surgisphere-data-force-medical-journals-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/virus-journals.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) 🇳🇵

