

儿童肾移植术后激素撤除对生长曲线的影响



全文二维码

胡明尧 尚文俊 丰永花 朱昆仑 张鲁予 王志刚 王军祥 谢红昌 丰贵文

郑州大学第一附属医院肾移植科, 郑州 450052

通信作者: 丰贵文, Email: fengguiwen@medmail.com.cn

【摘要】 目的 探究儿童肾移植术后生长趋势以及激素撤除对于生长曲线的影响。**方法** 回顾性分析 2013 年 5 月至 2021 年 3 月于郑州大学第一附属医院肾移植科接受肾移植手术的儿童受者临床资料, 术后采用他克莫司 + 霉酚酸 + 糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 三联免疫治疗方案, 根据术后 3 个月内是否撤除激素分为撤激素组和未撤激素组, 观察两组各时间段内生长发育变化情况, 比较两组在撤除激素前后各时间段生长变化速率的差异。**结果** 共 214 例患儿纳入研究, 其中未撤激素组 142 例, 撤激素组 72 例; 两组术前身高年龄别评分 (height for age Z-score, HAZ 评分) 分别为 (-1.60 ± 1.48) 分和 (-1.44 ± 1.38) 分, 差异无统计学意义 ($P = 0.539$); 术后 1 年时两组 HAZ 评分分别为 (-0.95 ± 1.31) 分和 (-0.51 ± 1.10) 分, 差异具有统计学意义 ($P = 0.046$)。两组术前、术后 3 个月、术后 6 个月的 HAZ 评分差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组手术后前 3 个月、手术后 3 ~ 6 个月 HAZ 评分的变化速率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 而手术后 6 ~ 12 个月的差异具有统计学意义 ($P = 0.016$)。**结论** 慢性终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 患儿术前存在不同程度的发育迟缓, 接受肾移植后患儿生长缺陷有所弥补, 术后不同时间段身高发育速率有所不同, 在术后追赶性生长的高峰期到来之前撤除激素对于儿童手术后远期发育有积极的影响。

【关键词】 肾移植; 免疫抑制法; 糖皮质激素类; 生长激素; 慢性终末期肾病; 生长障碍; 生长图表; 对比研究; 儿童

基金项目: 河南省省部共建重点项目 (SB201901004)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202203055-004

Effect of glucocorticoids withdrawal on growth curve after pediatric renal transplantation

Hu Mingyao, Shang Wenjun, Feng Yonhua, Zhu Kunlun, Zhang Luyu, Wang Zhigang, Wang junxiang, Xie Hongchang, Feng Guiwen

Department of Kidney Transplantation, First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Feng Guiwen, Email: fengguiwen@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the trend of growth and development of children after renal transplantation and examine the effect of hormone withdrawal on growth curve. **Methods** From May 2013 to March 2021, a retrospective analysis was performed for clinical data of 214 children undergoing renal transplantation. According to whether or not hormone withdrawing within 3 months after surgery, it was divided into two groups of hormone withdrawal ($n = 142$) and non-withdrawal ($n = 72$). The curve of growth and development were compared between two groups before and after hormone withdrawal. **Results** Preoperative height for age Z-score (HAZ) was (-1.60 ± 1.48) and (-1.44 ± 1.38) without statistical difference ($P = 0.539$). At Year 1 post-operation, HAZ was (-0.95 ± 1.31) and (-0.51 ± 1.10). And the difference was statistically significant ($P = 0.046$). After renal transplantation, no inter-group difference existed in Δ HAZ before hormone withdrawal. The trend of Δ HAZ in hormone withdrawal group was higher than that in hormone non-withdrawal group within 3 ~ 6 months [(0.124 ± 0.158) vs. (0.083 ± 0.123) , $P = 0.069$] and it was also significantly higher in hormone withdrawal group than that in hormone non-withdrawal group at 6 months ($P = 0.016$). **Conclusion** Children with end-stage renal disease (ESRD) have varying degrees of developmental delay before surgery. After renal transplantation, most defects become compensated. And rate of height development varies at different timepoints. Withdrawal of hormones before a peak of postoperative catch-up growth has a positive effect on long-term development of postoperative children.

【Key words】 Renal Transplantation; Immunosuppression; Glucocorticoids; Growth Hormone; End-stage Renal Disease; Growth Disorders; Growth Charts; Comparative Study; Child

Fund program: Key Joint Project of Provinces and Ministries in Henan Province (SB201901004)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202203055-004

近年来我国儿童肾移植的数量和质量均不断提高,越来越多的慢性终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)患儿通过肾移植手术获益。患儿移植前多存在不同程度的生长发育迟缓,国外有文献报道,部分患儿在接受肾移植后会发生追赶性生长,这在一定程度上缓解了术前存在的发育缺陷,但大部分肾移植患儿成年时的身高仍达不到正常标准^[1]。进一步研究发现,患儿最终身高与肾移植时年龄、透析治疗时间、移植物功能、糖皮质激素(glucocorticoid, GC)和生长激素水平等因素有关^[2]。对于肾移植患儿而言,长期使用GC对生长发育的影响应被重点关注^[3]。在保证免疫抑制效果的前提下,如何尽量减少GC对儿童生长发育的影响是一个亟需研究的课题。本研究旨在观察肾移植术后儿童各时间节点生长发育的变化特征,分析患儿术后各时间段生长发育速度的变化规律,评价撤除GC对患儿生长曲线的影响,探讨并优化肾移植患儿的免疫抑制方案。

材料与方法

一、临床资料

选取2013年5月至2021年3月于郑州大学第一附属医院因ESRD接受同种异体肾移植手术的儿童患者作为研究对象。病例纳入标准:①年龄<18岁;②初次接受肾移植;③术后12个月内移植肾功能正常且稳定,血肌酐水平正常;④术后随访时间超过12个月;⑤供肾均来源于公民逝世后器官捐献(donation after citizen's death, DCD);⑥术后采用他克莫司+霉酚酸+糖皮质激素三联免疫治疗方案。排除标准:①随访期间由于各种原因导致移植肾功能丧失;②术后由于急性排斥反应或者原发肾病复发导致移植肾切除;③未行规律随访,无法获取准确资料;④术后使用生长激素等药物。

二、研究方法

(一)手术方法

患儿均为单肾移植,术前血压控制良好,近期无全身或局部感染,均采取全麻下同种异体肾移植术。

(二)免疫抑制方案

术前免疫诱导采用糖皮质激素+兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin, ATG);术后采用钙神经蛋白抑制剂(cal-cineurin inhibition, CNI)+霉酚酸(mold powder acid, MPA)+GC的三联免疫抑制方案。用药与剂量:①ATG:术前诱导及术后3d持续应用,剂量为1mg/kg;②GC:选用甲泼尼龙,术前诱导初始剂量为10mg/kg,术后每日递减60mg,直至术后第5天为止,随后低剂量口服维持;③CNI:选择他克莫司(tacrolimus, TAC),根据患儿他克莫司基因型和体重采取个体化给药($0.12 \sim 0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),定期监测免疫抑制剂的血药浓度,根据他克莫司浓度、免疫状态、血肌酐下降情况以及尿量综合调整患儿用药量,术后6个月维持在 $8 \sim 10 \text{ ng/mL}$,术后6~12个月维持在 $6 \sim 8 \text{ ng/mL}$;④MPA:包括吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)和麦考酚钠肠溶片(enteric-coated mycophenolate sodium, EC-MPS)2种,可任选其中一种。MMF剂量为 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,对应的EC-MPS给药剂量为 $18 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每日分两次口服,维持血药浓度在 $30 \sim 60 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。

(三)观察内容及方法

①术前记录患儿身高、体重、血压、血肌酐水平、透析方式及时间等基线资料;②记录患儿术后3个月、6个月、12个月及之后每6个月的身高、体重;③记录患儿GC用量及撤除GC的时间。

(四)生长发育评估及分组

考虑到年龄增长对于身高发育的影响,本研究选用年龄别身高标准差评分(height for age Z-score, HAZ评分)来评价ESRD患儿身高缺陷程度。 $\text{HAZ} = (\text{实测身高} - \text{同年龄同性别标准身高}) / \text{标准差}$,身高标准参考“WHO 2007生长曲线”。由于各随访时间节点之间的时间跨度不一致,不能直接用 ΔHAZ 来比较,所以采用 $\Delta\text{HAZ}/\text{月份数}$ 来计算该段时间HAZ评分的平均变化速率,用HAZ评分的平均变化速率来衡量不同时间段患儿身高发育的速度。本研究主要关注肾移植患儿术后12个月以内的身高发育变化趋势。根据术后3个月内是否撤除激素分为撤激素组和未撤激素组,撤除激素组在术

后 1~3 个月完全撤除 GC,而未撤激素组术后长期口服低剂量 GC。记录各时间点两组患儿身高水平,计算各时间段 HAZ 的变化速率,评估两组患儿术后不同时间段的发育速度。

三、统计学处理

采用 SPSS 21.0 进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用重复测量数据的方差分析,组间比较采用两独立样本 t 检验或单因素方差分析。通过组内对比和组间对比描绘出各组患儿手术后生长曲线的变化趋势。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、患儿基本资料

本研究共纳入 214 例患儿,其中未撤激素组

142 例,撤激素组 72 例。两组患儿性别比例、术前肌酐水平以及供体热、冷缺血时间差异均无统计学意义($P > 0.05$);两组患儿中位移植年龄以及术前身高、体重差异均有统计学意义($P < 0.05$),但两组 HAZ 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 1。

二、术后身高发育趋势

重复测量方差分析显示,未撤激素组和撤激素组组内不同时间点 HAZ 评分变化速率差异有统计学意义($F = 13.889, P < 0.001$, 偏 $\eta^2 = 0.061$),而组别的主效应不显著($F = 1.881, P = 0.172$, 偏 $\eta^2 = 0.009$),时间因素与分组因素交互效应不显著($F = 2.391, P = 0.094$, 偏 $\eta^2 = 0.022$)。详见表 2。

三、撤除激素对于患儿生长曲线的影响

两组术前、术后 3 个月、术后 6 个月的 HAZ 评分差异均无统计学意义($P > 0.05$),术后 12 个月

表 1 两组 ESRD 接受同种异体肾移植手术患儿的基本资料

Table 1 Preoperative baseline data of ESRD children						
分组	例数	身高 ($\bar{x} \pm s, \text{cm}$)	年龄 [$M(Q_1, Q_3)$, 岁]	男性 (例)	HAZ 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)
未撤 GC 组	142	141.18 \pm 20.7	14(10,15)	96	-1.6032 \pm 1.48	35.64 \pm 12.7
撤 GC 组	72	132.23 \pm 21.5	10(8,13)	48	-1.4432 \pm 1.38	28.41 \pm 11.2
$t/T\chi^2$ 值		-2.910	0.717	0.037	-0.539	-2.159
P 值		0.004	0.039	0.849	0.556	0.032

分组	例数	术前肌酐水平 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)	术后 12 个月肌酐水平 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)	供肾热缺血时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	供肾冷缺血时间 ($\bar{x} \pm s$, h)
未撤 GC 组	142	820.3 \pm 323.1	81.6 \pm 24.9	6.6 \pm 2.1	9.3 \pm 2.8
撤 GC 组	72	796.7 \pm 298.6	83.1 \pm 18.9	7.3 \pm 3.2	10.2 \pm 2.1
$t/T\chi^2$ 值		0.246	-0.635	-1.172	-0.617
P 值		0.806	0.526	0.243	0.538

注 ESRD:慢性终末期肾病; GC:糖皮质激素

表 2 两组 ESRD 同种异体肾移植手术患儿各时间点 HAZ 评分变化速率的组内对比

Table 2 Inter-group comparison of HAZ values at all timepoints					
组别	测量次数	测量次数	均值差值	标准误差	显著性
未撤 GC 组	1	2	-0.034	0.011	0.008
		3	0.011	0.011	0.995
	2	1	0.034	0.011	0.008
		3	0.045	0.011	<0.001
	3	1	-0.011	0.011	0.995
		2	-0.045	0.011	0.000
撤 GC 组	1	2	-0.087	0.023	0.000
		3	-0.030	0.022	0.533
	2	1	0.087	0.023	<0.001
		3	0.057	0.022	0.026
	3	1	0.030	0.022	0.533
		2	-0.057	0.022	0.026

注 ESRD:慢性终末期肾病; HZA:年龄别身高标准差评分; GC:糖皮质激素

时差异具有统计学意义($P=0.046$)。两组 HAZ 评分的变化速率差异在手术后前 3 个月、手术后 3~6 个月无统计学意义($P>0.05$),而术后 6~12 个月的差异具有统计学意义($P=0.016$)。见表 3。

表 3 两组 ESRD 同种异体肾移植手术患儿各时间段 HAZ 评分以及 HAZ 评分变化速率比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Inter-group comparison of HAZ and its variation rates at all timepoints($\bar{x}\pm s$)

分组	例数	HAZ 评分(分)		
		术后 3 个月	术后 6 个月	术后 12 个月
撤 GC 组	72	-1.28±1.32	-0.91±1.26	-0.51±1.10
未撤 GC 组	142	-1.43±1.38	-1.18±1.34	-0.95±1.31
t 值		-0.617	-1.172	-2.008
P 值		0.538	0.243	0.046

分组	例数	HAZ 评分变化速率(分)		
		术后前 3 个月	术后 3~6 个月	术后 6~12 个月
撤 GC 组	72	0.053±0.099	0.124±0.158	0.076±0.135
未撤 GC 组	142	0.057±0.112	0.083±0.123	0.038±0.078
t 值		0.246	-1.830	-2.425
P 值		0.806	0.069	0.016

注 ESRD:慢性终末期肾病;GC:糖皮质激素;HAZ:年龄别身高标准差评分

讨 论

身高发育迟缓是 ESRD 患儿的主要临床特征之一,患儿发病年龄越小,透析时间越长,发育迟缓越明显。肾移植是治疗 ESRD 的最有效方案,肾移植后部分儿童会出现生长加速,能在一定程度上改善术前存在的发育迟缓^[4]。有研究报道,只有 42% 的肾移植术后患儿最终身高能达到正常成人标准^[5]。本研究中大部分 ESRD 患儿肾移植术前存在发育滞后,移植 1 年后患儿的生长缺陷有一定程度改善,其中有 109 例患儿移植后出现追赶性生长,追赶率为 50.93%,与国外文献报道结果一致^[6]。

影响患儿肾移植后身高增长的因素是多方面的,肾移植患儿的最终身高与肾移植后生长加速的持续时间及追赶速率直接相关。本研究通过对比组内各时间段 HAZ 评分的变化速率,发现两组患儿生长趋势相同,儿童肾移植术后生长曲线的基本规律是术后前 3 个月追赶速率较慢,术后 3~6 个月达到生长加速的高峰期,术后 6~12 个月开始降低。因此在肾移植术后儿童生长加速的高峰时期应注意增加营养物质的摄入,密切关注患儿身高体重变

化情况,及时调整免疫抑制剂的用量。

通过对比两组 HAZ 评分以及 HAZ 评分变化速率,发现术后 3~6 个月这一时间段撤除 GC 的患儿 HAZ 评分变化速率有高于未撤 GC 组的趋势;术后 6~12 个月这一时间段内撤 GC 组患儿 HAZ 评分变化速率明显高于未撤 GC 组;术后 12 个月时撤 GC 组患儿 HAZ 评分更高。这一结果表明,肾移植术后早期撤除 GC 能够延长肾移植术后患儿身高加速生长的持续时间,并且提高追赶效率,提升患儿最终身高水平。

GC 在肾移植术后免疫抑制方案中的应用已有 60 余年历史,但长期服用免疫抑制剂可导致多种不良反应,对于肾移植患儿来说,其对生长发育的抑制作用更为显著^[6]。随着新型免疫抑制剂的研发以及免疫诱导药物的应用,肾移植术后排斥反应的发生率显著降低,这为术后早期撤除 GC 提供了可能^[7]。尽管一些研究人员认为早期撤除 GC 会导致急性排斥反应的发生率和移植物延迟恢复的发生率升高,但更多的研究结果显示,在目前三联免疫抑制方案中,早期撤除 GC 可有效促进儿童生长^[8]。改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南指出,在移植术后 1 周内撤除 GC,可在不改变移植物存活率的情况下将不良反应的发生率降至最低^[9]。一项前瞻性研究发现,当患儿撤除 GC 后,排斥反应的发生率为 16.7%,这一数值并不高于长期维持使用 GC 的患儿,远期移植肾功能也与长期维持使用 GC 的患儿无明显差异^[10]。Bang 等^[11]也发现,在青春期早期和青春期肾移植患儿中,移植术后 5 年内早期撤除 GC 能明显改善患儿的生长发育。撤除 GC 不仅能 使肾移植患儿获得生长获益,还可改善患儿血脂以及四肢、躯干的体脂分布^[12]。这些研究为制定早期撤除 GC 的免疫抑制方案提供了科学支撑。未来我们会继续规律随访患儿的远期生存指标,比较远期并发症、肾功能以及肾存活率有无差异。但本研究尚存在一定的局限性,可能没有纳入影响患儿追赶性生长的其他因素进行研究,如患儿术前单位体重 GC 用量、生长激素使用情况、活性维生素以及骨化三醇的量效关系等^[13]。

综上所述,肾移植术后儿童身高生长加速的高峰期在术后 3~6 个月,采用术后早期撤除 GC 的方案可以延长生长加速的高峰时期,提高追赶生长效率,有效提高患儿的最终身高水平。建议接受肾移植手术的 ESRD 患儿,在综合评估免疫状态后早期

撤除 GC,以使肾移植儿童受者最终获得理想身高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 文献检索为胡明尧、张鲁予,论文调查设计为丰永花、胡明尧,数据收集与分析胡明尧、朱昆仑,论文结果撰写为胡明尧、王志刚,论文讨论分析为胡明尧、王军祥、谢红昌、尚文俊、丰贵文

参 考 文 献

[1] Lopez-Gonzalez M, Munoz M, Perez-Beltran V, et al. Linear growth in pediatric kidney transplant population[J]. Front Pediatr, 2020, 8: 569616. DOI: 10. 3389/fped. 2020. 569616.

[2] Franke D, Thomas L, Steffens R, et al. Patterns of growth after kidney transplantation among children with ESRD[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10 (1) : 127 - 134. DOI: 10. 2215/CJN. 02 180314.

[3] 刘喆, 赵闻雨. 肾移植患儿生长发育障碍[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2018, 27 (6) : 581 - 584. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-298X. 2018. 06. 018.

Liu Z, Zhao WY. Growth retardation after pediatric renal transplantation[J]. Chinese Journal of Nephrology, Dialysis & Transplantation, 2018, 27 (6) : 581 - 584. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-298X. 2018. 06. 018.

[4] Park E, Lee HJ, Choi HJ, et al. Incidence of and risk factors for short stature in children with chronic kidney disease; results from the KNOW-Ped CKD[J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36 (9) : 2857 - 2864. DOI: 10. 1007/s00467-021-05054-3.

[5] Franke D, Steffens R, Thomas L, et al. Kidney transplantation fails to provide adequate growth in children with chronic kidney disease born small for gestational age[J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32 (3) : 511 - 519. DOI: 10. 1007/s00467-016-3503-5.

[6] Iyengar A, McCulloch MI. Paediatric kidney transplantation in under-resourced regions-a panoramic view[J]. Pediatr Nephrol, 2022, 37 (4) : 745 - 755. DOI: 10. 1007/s00467-021-05070-3.

[7] 叶慰乾, 杨宏伟. 肾移植术后激素撤除方案的临床研究[J]. 中国医学创新, 2021, 18 (31) : 40 - 45. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4985. 2021. 31. 010.

Ye WQ, Yang HW. Clinical study of steroid withdrawal regimen after renal transplantation [J]. Medical Innovation of China, 2021, 18 (31) : 40 - 45. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4985. 2021. 31. 010.

[8] Haller MC, Kammer M, Kainz A, et al. Steroid withdrawal after renal transplantation; a retrospective cohort study[J]. BMC Med, 2017, 15 (1) : 8. DOI: 10. 1186/s12916-016-0772-6.

[9] Klare B, Montoya CR, Fischer DC, et al. Normal adult height after steroid-withdrawal within 6 months of pediatric kidney transplantation : a 20 years single center experience[J]. Transpl Int, 2012, 25 (3) : 276 - 282. DOI: 10. 1111/j. 1432-2277. 2011. 01400. x.

[10] Dempster NJ, Ceresa CD, Aitken E, et al. Outcomes following renal transplantation in older people; a retrospective cohort study[J]. BMC Geriatr, 2013, 13 : 79. DOI: 10. 1186/1471-2318-13-79.

[11] Bang JB, Oh CK, Kim YS, et al. Safety and metabolic advantages of steroid withdrawal after 6 months posttransplant in de novo kidney transplantation: A 1-year prospective cohort study[J]. Immun Inflamm Dis, 2022, 10 (3) : e576. DOI: 10. 1002/iid3. 576.

[12] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2018, 14 (4) : 535 - 562. DOI: 10. 1016/j. jalz. 2018. 02. 018.

[13] Liao X, Li YJ, Tan JL, et al. Clinical features of catch-up growth after kidney transplantation in children[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2020, 22 (7) : 755 - 761. DOI: 10. 7499/j. issn. 1008-8830. 2003308.

(收稿日期: 2022-03-16)

本文引用格式: 胡明尧, 尚文俊, 丰永花, 等. 儿童肾移植术后激素撤除对生长曲线的影响[J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21 (5) : 415-419. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202203055-004.

Citing this article as: Hu MY, Shang WJ, Feng YH, et al. Effect of glucocorticoids withdrawal on growth curve after pediatric renal transplantation[J]. J Clin Ped Sur, 2022, 21 (5) : 415 - 419. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202203055-004.

明确论文的写作目的

小儿外科临床工作者在开展研究的过程中可以有不同的研究目标(如病因研究、诊断研究、治疗研究、预后研究等),研究的目标不同决定了文章的纳入对象、设计方法、观察指标及数据分析的方法不同。在小儿外科的临床研究中,如果一篇文章要同时回答诊断和治疗两个方面的问题,就出现矛盾,因为诊断研究和治疗研究设置的对照组本质是不同的,如果仅纳入一组患儿,诊断性研究肯定是难以开展的;而如果进行治疗性研究,如果按照某种特征对患儿进行分组,其本质也只是一个回顾性总结,并不具备很好的创新性和科学严谨性。因此,一篇论文中如果要同时回答诊断问题 and 治疗问题,论证的效果肯定不尽理想,科研设计的过程也比较容易出现漏洞,最终的结果是论文的总体水平下降。因此,建议作者在撰写论文的过程中刻意加强文章的紧凑性,不仅仅是在围绕主题的方面,更重要的是本着“一篇文章说清楚一个问题”的原则,将文章的写作目的精细化。