

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学号: 24520111153356

UDC_____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

神经梅毒患者外周血液淋巴细胞亚群及脑脊液指标分析

The analysis of peripheral blood lymphocyte subsets and cerebrospinal fluid of neurosyphilis patients

刘 桂 丽

指导教师姓名: 杨天赐

专 业 名 称: 微生物学

论文提交日期:

论文答辩时间:

学位授予日期:

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2014 年 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（ ） 1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

（ ） 2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

摘要

梅毒是由梅毒螺旋体 (*Treponema pallidum*, *Tp*) 引起的严重危害人类健康的性传播性疾病。*Tp* 可以在疾病的任何阶段入侵中枢神经系统, 引起神经梅毒。由于神经梅毒临床症状复杂, 误诊与漏诊率极高, 早期诊断非常重要。目前, 神经梅毒的诊断主要是依靠患者的病史、临床症状与体征、血液和脑脊液 (CSF) 的相关实验室检查。本课题分析了 52 例 HIV 阴性的神经梅毒患者外周血淋巴细胞亚群及 CSF 常规、生化、免疫实验室指标的变化, 通过兔感染模型, 分析经 *Tp* 感染后, 新西兰兔血清 RPR、TPPA、CSF 常规及生化指标随感染时间不同的变化情况。探讨神经梅毒患者细胞免疫和体液免疫相关实验室指标对临床的应用价值。实验结果表明 CD3⁺T 淋巴细胞与 CD3⁺CD4⁺T 淋巴细胞在炎症反应最剧烈的早期神经梅毒患者体内含量最低, 与无症状和晚期神经梅毒患者相比, 早期神经梅毒患者的 CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ 比值差异最大, 反映了早期神经梅毒患者体内存在明显的细胞免疫失衡。与正常对照组相比, 神经梅毒患者的 CD3⁺CD8⁺T 淋巴细胞数量升高, NK 细胞数量下降。CD3⁺CD8⁺T 淋巴细胞和 NK 细胞在不同临床阶段神经梅毒患者及健康体检者间的含量变化均具有统计学差异。CSF 白细胞 (WBC)、CSF 蛋白、CSF 白蛋白、白蛋白商、CSF IgG、CSF IgA、IgG 指数和 IgA 指数的升高, CSF 乳酸脱氢酶 (LDH) 的降低都与神经梅毒的进展密切相关。与 Nichols 标准株相比, 临床分离的野生株感染新西兰兔引起的免疫反应较弱。临床不同来源的 *Tp* 野生株感染新西兰兔, 导致新西兰兔的 CSF WBC、CSF 蛋白、CSF 白蛋白以及 CSF LDH 随病程的进展, 含量升高到一定水平又逐渐下降, 这与不同临床阶段神经梅毒患者 CSF 相应指标表现类似。血液和脑脊液的相关实验室检测对于神经梅毒的诊断和病情监测具有重要的作用。

关键词: 神经梅毒; 细胞免疫; 脑脊液

Abstract

Neurosyphilis (NS) is caused by *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*, which can affect the central nervous system during any stage of the disease. There is no standard diagnostic method for NS because of its wide range of clinical symptoms, so it is easy to be misdiagnosed or fails to be examined. It is of very importance for early diagnosis of NS. So far, diagnosis is usually made based on the combination of the history, clinical signs and symptoms, syphilitic serologic and cerebrospinal fluid (CSF) tests. We conducted a case control study of 52 hospitalized NS patients negative for human immunodeficiency virus (HIV). In order to explore the effect of humoral immunity and cellular immunity on the disease prognosis, we analyze the change of peripheral blood lymphocyte subsets and CSF routine, biochemistry and immunity index of these NS patients. what's more, by establishing the rabbit animal model, we studied how *Tp* affect the CSF RPR, TPPA, routine and biochemistry index in the course of infection. Our results showed that the number of CD3⁺T lymphocytes and CD3⁺CD4⁺T lymphocytes was lowest in the early NS patients in which inflammatory reaction was most serious. The largest ratio of CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ reflected immunity imbalance in early NS patients bodys. The increased CD3⁺CD8⁺T lymphocytes number and decreased NK cells number were consistent with the development of NS. The concentrations of CSF white blood cell (WBC)、CSF Protein、CSF albumin、albumin quotient、CSF IgG、CSF IgA、IgG index and IgA index were significantly elevated in the NS patients than in the control subjects. However, the CSF lactic dehydrogenase (LDH) concentrations were lower. The sensitivity of NS diagnosis could be significantly increased by combining the IgA index, the CSF LDH, the CSF WBC and the albumin quotient, which can predict NS. In addition, the wild strain caused weaker immune response than Nichols strain. After the rabbit infected with *Tp* wild strain from different clinical sources, the change of CSF WBC, CSF protein, CSF albumin and CSF LDH was consistent with an

inflammatory response. In the course of inflammatory response, the level of CSF indexes kept increasing till it reached the maximum and then gradually decreased which was similar with CSF related indexes of NS patients from different clinical stages. The syphilitic serologic and CSF tests are very important for diagnosing and monitoring of NS.

Key words: neurosyphilis; cellular immunity; cerebrospinal fluid

厦门大学博硕士论文摘要库

目 录

摘 要.....	I
Abstract.....	II
缩略语及中英文对照表	X
第一章 绪论	1
1. 神经梅毒的临床与诊断.....	1
1.1 神经梅毒的流行现状.....	1
1.2 神经梅毒的致病机制.....	2
1.3 神经梅毒的实验室诊断.....	2
1.3.1 无实验室诊断的金标准.....	3
1.3.2 病原体检测.....	3
1.3.3 血清学试验.....	4
1.3.4 PCR 检测	4
1.3.5 脑脊液常规和生化检测.....	4
1.4 神经梅毒的临床诊断.....	4
1.5 神经梅毒的临床分期.....	5
2. 神经梅毒与免疫.....	6
2.1 淋巴细胞在神经梅毒免疫中的作用.....	6
2.1.1 T 淋巴细胞在神经梅毒免疫中的作用	7
2.1.2 NK 细胞在神经梅毒免疫中的作用	7
2.2 细胞免疫功能影响神经梅毒病程进展.....	7
3. 不同菌株的致病性	7
3.1 <i>Tp</i> 感染新西兰兔的阶段	8
3.2 不同 <i>Tp</i> 株感染机体的反应不同	8
4. 本论文的研究目的与意义.....	9
第二章 研究对象、材料和方法	10

1. 研究对象	10
1.1 研究对象.....	10
1.2 神经梅毒诊断标准.....	10
1.3 梅毒诊断标准.....	11
2. 实验材料	11
2.1 主要仪器.....	11
2.2 常用试剂.....	11
3. 实验方法	12
3.1 标本采集.....	12
3.1.1 外周血.....	12
3.1.2 脑脊液.....	12
3.2 实验室检测.....	13
3.2.1 快速血浆反应素环状卡片试验.....	13
3.2.2 梅毒螺旋体明胶颗粒凝集试验.....	13
3.2.3 HIV 抗体实验.....	14
3.2.4 淋巴细胞亚群检测.....	15
3.2.5 脑脊液常规、生化和免疫球蛋白检测.....	16
3.2.6 IgG 指数、IgM 指数、IgA 指数以及白蛋白商的计算.....	16
3.2.7 兔感染实验.....	17
3.3 统计分析.....	17
第三章 神经梅毒患者的外周血淋巴细胞亚群分析	18
1. 前言.....	18
2. 研究对象.....	18
3. 实验结果.....	19
3.1 神经梅毒患者的淋巴细胞亚群分析.....	19
3.2 不同临床阶段神经梅毒患者的淋巴细胞亚群分析.....	20
4. 讨论.....	21
第四章 神经梅毒患者及兔感染模型的脑脊液指标分析	24
1. 前言.....	24
2. 研究对象.....	24
2.1 患者.....	24

2.2 实验新西兰兔.....	24
3. 实验结果.....	25
3.1 神经梅毒患者的脑脊液常规和生化指标分析.....	25
3.2 神经梅毒患者的血清及脑脊液免疫球蛋白分析.....	26
3.3 神经梅毒患者的 IgG 指数、IgA 指数、IgM 指数、白蛋白商等计算指标分析.....	27
3.4 不同临床阶段神经梅毒患者的脑脊液常规、生化和免疫分析.....	27
3.5 临床分离野生株与标准株感染新西兰兔的致病差异.....	28
3.6 临床不同来源的 <i>Tp</i> 野生株的致病差异	28
3.7 临床不同来源的 <i>Tp</i> 野生株感染新西兰兔的 CSF WBC 和 CSF 蛋白分析	29
3.8 临床不同来源的 <i>Tp</i> 野生株感染新西兰兔的其它脑脊液生化指标分析.	30
4. 讨论.....	31
结论.....	35
参考文献	35
致 谢.....	错误！未定义书签。
攻读硕士学位期间的研究成果	错误！未定义书签。

Table of Contents

Abstract in Chinese	错误！未定义书签。
Abstract in English	错误！未定义书签。
Abbreviations	错误！未定义书签。
Chapter 1 Introduction	错误！未定义书签。
1. The clinical manifestation and diagnosis of neurosyphilis	错误！未定义书签。
1.1 The epidemiology of neurosyphilis	错误！未定义书签。
1.2 The pathogenic mechanism of neurosyphilis.....	错误！未定义书签。
1.3 The laboratory testing of neurosyphilis	错误！未定义书签。
1.3.1 No gold standard for diagnosis	错误！未定义书签。
1.3.2 The pathogen tests.....	错误！未定义书签。
1.3.3 The serologic tests.....	错误！未定义书签。
1.3.4 The PCR tests.....	错误！未定义书签。
1.3.5 The routine and biochemical examination of CSF	错误！未定义书签。
1.4 The clinical diagnosis of neurosyphilis.....	4
1.5 The clinical stages of neurosyphilis.....	错误！未定义书签。
2. The immune of neurosyphilis	错误！未定义书签。
2.1 The role of lymphocytes in neurosyphilis.....	6
2.1.1 The role of T lymphocytes in neurosyphilis	错误！未定义书签。
2.1.2 The role of NK cells in neurosyphilis	错误！未定义书签。
2.2 The cell immune function affects the progression of neurosyphilis.....	错误！未定义书签。
3. The pathogenic variation of different strains	错误！未定义书签。
3.1 The different stages of <i>Tp</i> infection	错误！未定义书签。
3.2 The different results infected with different strains	8
4. The purpose and significance of this paper	错误！未定义书签。
Chapter 2 Subjects, Materials and methods	错误！未定义书签。

1. Subjects	错误! 未定义书签。
1.1 Subjects.....	错误! 未定义书签。
1.2 Diagnostic criteria of neurosyphilis.....	错误! 未定义书签。
1.3 Diagnostic criteria of syphilis	错误! 未定义书签。
2. Materials	错误! 未定义书签。
2.1 Instruments.....	错误! 未定义书签。
2.2 Reagents.....	错误! 未定义书签。
3. Methods	错误! 未定义书签。
3.1 Specimen collection.....	错误! 未定义书签。
3.1.1 The peripheral blood.....	错误! 未定义书签。
3.1.2 The cerebrospinal fluid	错误! 未定义书签。
3.2 The laboratory tests.....	错误! 未定义书签。
3.2.1 The rapid plasma reagin test.....	错误! 未定义书签。
3.2.2 The <i>T. pallidum</i> particle agglutination test.....	错误! 未定义书签。
3.2.3 The HIV antibody test.....	错误! 未定义书签。
3.2.4 The detection of T lymphocyte by flow cytometer.....	错误! 未定义书签。
3.2.5 The routine、biochemical and immunoglobulin examination.....	错误! 未定义书签。
3.2.6 The calculation of IgG index、IgM index、IgA index and albumin quotient.....	错误! 未定义书签。
3.2.7 The rabbit infection test	错误! 未定义书签。
3.3 Statistical analysis.....	错误! 未定义书签。
Chapter 3 The analysis of peripheral blood lymphocyte subsets of neurosyphilis patients	错误! 未定义书签。
1. Introduction	错误! 未定义书签。
2. Subjects	错误! 未定义书签。
3. Results	错误! 未定义书签。
3.1 The analysis of peripheral blood lymphocyte subsets of neurosyphilis patients.....	错误! 未定义书签。
3.2 The analysis of lymphocyte subsets of different stages of neurosyphilis patients.....	错误! 未定义书签。

4. Discussion	错误! 未定义书签。
Chapter 4 The assessment of cerebrospinal fluid of neurosyphilis patients and rabbit model	
1. Introduction	错误! 未定义书签。
2. Subjects	错误! 未定义书签。
2.1 Patients	错误! 未定义书签。
2.2 The experimental rabbits.....	错误! 未定义书签。
3. Results	错误! 未定义书签。
3.1 The analysis of routine and biochemical examination of CSF between the neurosyphilis patients group and the control group	错误! 未定义书签。
3.2 The analysis of immunoglobulins of serum and CSF between the neurosyphilis group and control group	错误! 未定义书签。
3.3 The analysis of of IgG index, IgM index, IgA index and albumin quotient between the neurosyphilis group and control group	错误! 未定义书签。
3.4 The analysis of CSF routine, biochemistry and immunity index between the neurosyphilis group and control group	错误! 未定义书签。
3.5 The pathogenic variation of wild strain and Nichols strain.....	错误! 未定义书签。
3.6 The pathogenic variation of <i>Tp</i> wild strains from different sources.....	错误! 未定义书签。
3.7 The analysis of CSF WBC and CSF protein of rabbits infected with <i>Tp</i> wild strains from different sources.....	错误! 未定义书签。
3.8 The analysis of other biochemical indexes of rabbits infected with <i>Tp</i> wild strains from different sources.....	错误! 未定义书签。
4. Discussion	错误! 未定义书签。
Conclusion	错误! 未定义书签。
Reference	错误! 未定义书签。
Acknowledgement	错误! 未定义书签。
Publications	错误! 未定义书签。

缩略语及中英文对照表

缩写	全称（英文）	全称（中文）
<i>Tp</i>	<i>Treponema pallidum</i>	梅毒螺旋体
NS	Neurosyphilis	神经梅毒
CSF	Cerebrospinal fluid	脑脊液
RPR	Rapid plasma reagin test	快速血浆反应素环状卡片试验
TPPA	<i>Treponema pallidum</i> particle assay	梅毒螺旋体明胶颗粒凝集试验
STD	Sexually transmitted disease	性传播性疾病
NK	Natural killer	自然杀伤细胞
WBC	White blood cell	白细胞
LDH	Lactic dehydrogenase	乳酸脱氢酶
Tpr	<i>Treponema pallidum</i> repeat	梅毒螺旋体重复基因
CDC	Centers for Disease Control	疾病控制中心
VDRL	Venereal disease research laboratory	性病研究室试验
TRUST	Toluidine Red Unheated Serum Test	甲苯胺红不加热血清试验
FTA-ABS	Fluorescent treponemal antibody absorption test	荧光密螺旋体病抗体吸收试验
CNS	Central Nervous System	中枢神经系统
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁共振成像
Th	Helper T cell	辅助性 T 细胞
Ts	Suppressor T cell	抑制性 T 细胞
DTH	Delayed type hypersensitivity	迟发型超敏反应
CTL	Cytotoxic T lymphocyte	杀伤性 T 细胞
RIT	Rabbit infection test	兔感染实验

第一章 绪论

1. 神经梅毒的临床与诊断

1.1 神经梅毒的流行现状

梅毒 (syphilis) 是由梅毒螺旋体 (*Treponema pallidum, Tp*) 感染引起的一种性传播疾病 (sexually transmitted disease, STD), 可导致神经、心血管、骨骼等系统的不可逆性损伤, 甚至危及生命。其中, 神经梅毒是所有梅毒中破坏性最大、防治最难的临床类型。

近 10 年来, 中国的梅毒发病率逐年上升^[1]。中国疾病预防控制中心的官方数据显示 2013 年我国梅毒的发病数为 437686 例, 比 2012 年同期增长 6.73%。报告发病数仅次于病毒性肝炎和肺结核居第三位, 居于性传播疾病首位 (中国疾病预防控制中心 <http://www.chinacdc.cn>)。梅毒疫情已成为我国乃至全球高度关注的公共卫生问题^[2-4]。2010 年, 卫生部制定《中国预防与控制梅毒规划 (2010-2020 年)》以遏制梅毒的蔓延。

梅毒的流行导致神经梅毒发病率增高, 流行病学研究显示约有 70% 的早期梅毒患者脑脊液 (Cerebro-Spinal Fluid, CSF) 异常^[5]。有资料表明, 未经治疗或治疗不彻底的梅毒患者中有 25%-40% 将发展为神经梅毒^[6]。这一神经系统性疾病已经被认识并研究了将近一个世纪^[7, 8]。以往的研究中, 经常将神经梅毒归为三期梅毒, 研究表明神经梅毒可发生于梅毒的任何阶段, 甚至一期梅毒^[6, 9]。由于抗生素的滥用, 不规则治疗导致的慢性梅毒, 以及隐性梅毒, 最后加上机体的免疫失衡等最终都可能发展为神经梅毒。由于 *Tp* 侵入神经系统可表现出各种神经系统疾病相似的临床症状, 以至被称为“伟大的模仿者”或“伟大的魔术师”^[10], 因此临床上对神经梅毒的鉴别诊断较困难。比如临床中常见的神经梅毒所导致的麻痹性痴呆, 其临床表现像精神病患者的精神分裂症, 常规抗精神失常类药物无法控制这类患者的病情, 这样的误诊导致延误患者的最佳治疗时机。早期神经梅毒的危害主要是导致神经功能障碍, 晚期的危害则是导致不可逆的器质性损害和严重的功能障碍, 甚至危及生命。临床研究证实, 一旦 *Tp* 累及脑实质导致严重程度损害时, 可导致神经系统不可逆性的损伤。广大医务工作者对神经梅毒认识

的不足，导致的误诊和漏诊，不仅给患者带来沉重的负担，同时也造成了巨大的医疗资源浪费。

1.2 神经梅毒的致病机制

神经梅毒的致病机制目前仍是一团迷雾。*Tp* 至今无法体外培养，体内繁殖缓慢，材料来源十分困难，加上 *Tp* 缺乏基因操纵系统及外膜十分脆弱，不可对其进行基因敲入、敲除、沉默或诱导突变^[11, 12]。因此对梅毒发病机制的了解进展非常缓慢。*Tp* 可发生在病程的各个阶段侵犯中枢神经系统^[6, 9]。有学者用一期与二期患者的脑脊液接种动物后可分离到 *Tp*^[13]，说明在感染早期 *Tp* 就可以入侵神经系统。

神经梅毒的严重程度与脑脊液中病原体的数量无关，有神经梅毒症状的患者中并不一定能找到 *Tp*，而无神经梅毒临床症状的患者中却可能找到 *Tp*^[5, 14]。进一步的研究表明体内螺旋体数量少的潜伏梅毒虽然不发生系统性组织损伤，但其持续存在却是日后有症状神经梅毒的极大隐患；而尽管早期显性梅毒可出现包括皮肤粘膜、眼、神经、内脏等各系统的损害，但后期出现的脑实质神经梅毒却较少^[15, 16]。这个提示仅仅检测机体感染的 *Tp* 的数量，无法预测和诊断神经梅毒的发生。

神经梅毒的免疫的机理也不明确。一直以来，有关神经梅毒发病机制研究重点集中在宿主的免疫应答反应上。近年来关于血清固定与神经梅毒的关系^[17]、*Tp* 本身抗原结构改变的研究也备受关注。其中 *TprK* 基因是研究较为清楚的一种膜蛋白。*Tp* 存在一个多样性的 *TprK* 序列，且易发生抗原变异，*Tp* 在抵抗最初的免疫清除后缓慢增殖，持续改变 *TprK* 基因，使 *Tp* 能够避免被现有的或新产生的抗 *TprK* 的抗体所清除，从而逃避宿主免疫反应^[18]。也有学者认为慢性梅毒、晚期梅毒以及神经梅毒等患者存在严重的细胞免疫失衡与免疫抑制^[19, 20]。尽管 *Tp* 感染机体后有完整的免疫应答产生^[21, 22]，但其感染机体后诱导机体产生的全身和神经系统局部的免疫应答并不能杀灭全部 *Tp*，有些 *Tp* 能够逃避宿主的免疫系统，保持持续的感染，最终在某些患者中导致神经梅毒，其发病机制迄今不明。

1.3 神经梅毒的实验室诊断

由于 *Tp* 侵入神经系统后，导致脑部被侵害的部位及程度不同，个体对神经梅毒感染的免疫反应有差异以及神经梅毒可模仿各种临床症状，导致神经梅毒的

临床诊断较困难，使得实验室检查成为神经梅毒必要的诊断方法。

1.3.1 无实验室诊断的金标准

1998年美国疾病控制中心（Centers for Disease Control, CDC）提出了神经梅毒诊疗指导^[23]，后来虽经过2006年、2010年两次修定，但神经梅毒实验室诊断研究也并无新的进展^[24, 25]。欧洲CDC梅毒诊疗指南也将CSF性病研究室试验（VDRL）、CSF梅毒螺旋体颗粒凝集试验（TPPA）、荧光密螺旋体病抗体吸收试验（FTA-ABS）和CSF单核细胞升高作为神经梅毒的实验诊断依据^[26]，但CSF VDRL、CSF白细胞、CSF蛋白质等指标的灵敏性和特异性均不高。目前，我国的梅毒诊断与治疗依据的是1995年国家技术监督局/中华人民共和国卫生部颁发的GB 15974—1995《梅毒诊断标准及处理原则》，这里面也仅在三期梅毒里提到神经梅毒的实验室诊断为CSF的蛋白量 $>500\text{mg/L}$ ，CSF白细胞 $\geq 10 \times 10^6/\text{L}$ ，VDRL试验阳性，并没有对此进行具体的规范。因此，目前国内外均无神经梅毒诊断的“金标准”。

1.3.2 病原体检测

*Tp*感染早期，抗体还未产生或含量较低时，利用暗视野显微镜下对患者病灶或血液进行显微镜观察是最早的实验室诊断方法。暗视野显微镜下观察到具有典型的形态（螺旋整齐、螺旋数目固定、折光性强）和特异性的运动方式即可判断阳性结果。但暗视野显微镜检查要求检测人员具有丰富的经验，检测结果易受取材技术、取材部位、样本中*Tp*含量、局部用药及送检时间等诸多因素影响，因此检测的灵敏度较低。其它染色方法还有镀银染色，但是其操作复杂一般不常用^[27]。后来出现了直接免疫荧光方法，提高了检测的准确率，但是仍然不能摆脱对于人员检测经验的依赖性。2011年发明出一种将显微镜和免疫组化结合使用的方法。该方法联合使用免疫组化和动聚焦显微镜进行检测，其原理是通过移动显微镜的聚焦，对组织进行三维立体扫描，从而能检测到极微量的*Tp*。尤其是对极难诊断的二期和三期梅毒分别达到了97%和87%的检出率^[28]。虽然这种方法大大提高了*Tp*检测的准确性，但是检测的仪器比较昂贵，目前使用并不普及，因此，这种联合免疫组化和动聚焦显微镜检测的方法适合作为确证实验，尤其适用于三期梅毒（如神经梅毒）。

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库