

病理生理学进展

潘世康 主編

人民卫生出版社

病理生理学进展

(二)

潘世宸 主編

王世臣	王孝銘	王迪溥	史敏言
庄禾	印其章	朱益栋	刘超然
金咸琰	罗智质	楊树	赵修竹
徐也魯	黄小月	董承統	蔡海江

編

人民卫生出版社

一九六五年 · 北 京

内 容 提 要

这是病理生理学进展的第二册。其中许多论文曾在1963年中国生理学会第二次全国病理生理学学术讨论会上宣读并讨论。本册内容着重介绍人体生化遗传学和细胞遗传学的发展及其对医学的贡献,变态反应检查方法的进展,速发型变态反应中的主要生化介质,脑干网状结构的功能与病理学,下丘脑和网状结构在某些病理过程中的作用,心肌代谢和心力衰竭,心源性休克,肾脏在高血压病及症状性高血压发生和发展中的作用。这些论文可供病理生理学、科研工作者以及临床医师参考。

病 理 生 理 学 进 展

(二)

开本: 850×1168/32 印张: 9 $\frac{8}{16}$ 字数: 218千字

潘世英 主 编

民 生 出 版 社 出 版

(北京书刊出版业营业许可证出字第〇四六号)

·北京崇文区东子胡同三十六号·

民 生 出 版 社 印 刷 厂 印 刷

新华书店北京发行所发行·各地新华书店经售

统一书号: 14048·3060

1965年2月第1版—第1次印刷

定价: (科七) 1.30 元

印 数: 1—8,300

目 录

I. 人体生化遗传学和細胞遗传学的发 展及其对医学的貢獻·····朱益栋、庄禾、徐也魯	1
II. 变态反应检查方法的进展·····史敏言	55
III. 速发型变态反应中的主要生化介 质·····赵修竹、王迪潄、金咸琰	75
IV. 脑干网状結構功能与病理学·····印其章	123
V. 下丘脑和网状結構在某些病理过程中的作用·····董承統	160
VI. 心肌代謝与心力衰竭·····罗智质、黄小月、王孝銘	193
VII. 心源性休克的发生机制与 <u>治疗</u> 原則·····蔡海江、王世臣	255
VIII. 肾脏在高血压病及症状性高血压 发生和发展中的作用·····刘超然、楊树	274

工. 人体生化遗传学和細胞遗传学的发展及其对医学的貢獻

朱益株 庄 禾

徐 也 魯

(上海第一医学院病理生理教研组)

(上海第二医学院病理生理教研组)

本世紀以来,随着許多环境因素所引起的疾病(如营养缺乏病、传染病等)逐渐被控制和消灭,同先天禀賦有更密切关系的遗传性疾病愈来愈受到大家的注意。目前,医学遗传学已經成为一門新兴的科学,它的研究領域从最早的临床各科遗传性疾病的病例观察,逐渐扩展到病理、发病机制等的探討。許多医学基础学科,如細胞学、組織学(包括組織化学)、胚胎学(包括畸胎学)、生物化学、微生物学、免疫学、比較病理学、病理生理学、药理学等,都从不同的方向参与了这些研究,形成这門科学的各个分支,其中尤以生化遗传学和細胞遗传学发展最速,貢獻較多。本文拟就这两方面的主要情况,分別作一些簡單介紹。

生化遗传学

生物化学与医学遗传学的結合开始于本世紀初期,但是大部分的工作是在最近一二十年內进行的。目前在这方面的主要成就在于,(1)发现了人类个体之間許多由遗传所决定的先天性生化組成方面的差別;(2)闡明了不少遗传性疾病的发病机制同遗传所賦予的特殊代謝障碍有关,有些代謝障碍已經被追究到酶或蛋白质分子缺陷的水平;(3)为不少遗传性代謝疾病提供了合乎科学的防

治方法；(4)揭示了遗传性生化组成的改变也是人体对环境因素反应性不同的物质基础。

一、人体生化组成的遗传性差别

关于正常人体生化组成具有遗传性差别的最早发现，应该归功于 1900 年 Landsteiner^[1]在 A、B、O 血型方面所做的工作，虽然这些血型的遗传性直至 1908 年才被 Epstein 和 Ottenberg^[2]所证实。以后新的血型不断有所发现。至今能够用血清学方法辨别清楚的血型因素已经不下六十余种，分属十多个不同的系统(表1-1)。它们都受相应的基因所支配^[3]。从已经可以提纯并获得足够的量以供研究的一些血型因素，如 A、B、H、Le^a 等的分析和试验结果来看，这些血型因素都是属于粘多糖类的多糖多肽复合物，彼此只是

表 1-1 人类不同的血型因素

系 统	具有不同抗原特性并受相应基因支配的血型因素
A B O	A ₁ , A ₂ , A ₃ , A ₄ , B ₁ , B ₂ , B ₃ , B ₄ , H
MNSS	M ₁ , M ₂ , M [*] , M ^s , Mi ^a , N, N ₂ M ^c , S, s, S ^a , H _a , H _c , V _r , V _w
P	P, P ^a , T _j ^a
Rh	C, C ^a , C ^w , C ^x , c, c ^r , D, D ^a , E, E ^a , E ^w , e, f, v, ,
Lutheran	L _a ^a , L _a ^b
Kell	K, k, K _p ^a , K _p ^b
Lewis	L _e ^a , L _e ^b
Duffy	F _y ^a , F _y ^b
Kidd	J _k ^a , J _k ^b
Diego	D _i ^a
Sutter	J _s ^a
其 常见的“大众”因素	I, V _{al} , Yt ^a
它 少见的“个人”因素	C _a , B _e ^a , B _y , R _m , V _{cn} , W _r ^a , Becker, Levay

在多糖部分的分子结构上有差别^[4,5]。

血型因素以外,近年来又发现人体血浆蛋白成分有许多遗传性变型(表 1-2)。这些新的发展不仅对人类先天性差别的物质基础作了更深入一步的揭露,而且对遗传学家研究人体基因的连环和绘制染色体上基因位置图提供了新的遗传“标记”。血浆蛋白类型的检定,也象血型一样,可用于亲子关系的法医学鉴定。这种方

表 1-2 人类血浆蛋白成分的遗传性差别

蛋白种类	类型差别	等位基因名称	检定方法	参考文献
白蛋白				
二重白蛋白	阳性, 阴性	“正常”, “异常”	电泳	6, 7
“快速”白蛋白	阳性, 阴性	“正常”, “异常”	纸上和淀粉凝胶双向电泳	8
α_2 球蛋白	Gc1—1 Gc1—2 Gc2—2 Ag(a+), Ag(a-)	Gc ¹ , Gc ² Ag, Ag ^a	免疫电泳 免疫电泳	9—11 12
结合珠蛋白	1—1, 2—1, 2—2及其各种变型	Hp ^{1F} , Hp ^{1S} Hp ^{2FS} , Hp ^{2FF} Hp ^{SS}	淀粉凝胶电泳	13—18
运铁蛋白 (β 球蛋白)	B ₀ , B ₁ , B ₂ , C, D ₀ , D ₁ , D ₂ , D ₃ , D ₄ ,	Tf ^B , Tf ^C , Tf ^D	淀粉凝胶电泳	19—25
γ 球蛋白	Gm(a+b+x+) Gm(a+b+x-) Gm(a+b-x+) Gm(a+b-x-) Gm(a-b+x+) Gm(a-b+x-)	Gm ^a , Gm ^b , Gm ^x	血清学检查	26—29
	Gm 样 (+) Gm 样 (-)	?	血清学检查	30
	GmIn ^v (+) GmIn ^v (-)	?	血清学检查	31

法至少在 Gm 类型方面已经有人开始试用^[32]。

二、遗传性代谢疾病的发病机制

用化学和生物化学的方法探索遗传性代谢疾病的发病机制肇始于本世纪初 Garrod^[33,34] 对黑尿酸尿症、白化病、胱氨酸尿症和戊糖尿症的研究。Garrod 曾经注意到这些病症都是有生以来就有的代谢性障碍；在同胞兄弟或姊妹中可能有两三个人患同样的病症，患者的双亲常常有血统关系，虽然同他们的远亲一样，看来并没有什么异常。当时 Mendel 遗传定律才被重新发现后不久，Garrod 把这些现象同遗传学家 Bateson 商榷以后认为这些病症都是按 Mendel 隐性遗传方式传递的“先天性代谢差错”，并且提出这种由遗传所决定的生化变异不是绝无仅有而是相当普遍的现象。他的这种设想曾经唤起很多学者的注意，类似的遗传性代谢疾病在以后的半个多世纪来，不断有所发现。在 1959 年夏益荣^[35] 所著的“先天性代谢差错”一书中，包罗的病种就已达 84 个之多。Garrod 原来的设想不仅得到进一步的证明，而且有了很多的充实。目前已知遗传性代谢疾病的基本发病环节有酶或蛋白质的缺失，和蛋白质分子结构的改变。

1. 酶的缺失 由于体内缺少某种酶而发生的遗传性代谢疾病列举于表 1-3。酶的缺失可以阻断某个代谢过程的中间环节，使它不能按正常生理情况进行。在同一个或者在几个相互有关的代谢过程中，由于阻断的部位不同，代谢的改变及其所引起的症状也就不同。各种类型的糖原储藏症以及同酪氨酸和苯丙氨酸代谢有关的苯酮尿症、酪氨酸过多症、黑尿酸尿症和白化病的产生，都可以以此说明(图 1-1, 2, 表 1-3)。酶缺乏所致的代谢阻断可以产生几种不同的后果，包括(1)代谢最后产物不能形成因而造成缺乏；如白化病中黑色素缺乏，家族性甲状腺肿性克汀病中甲状腺素缺

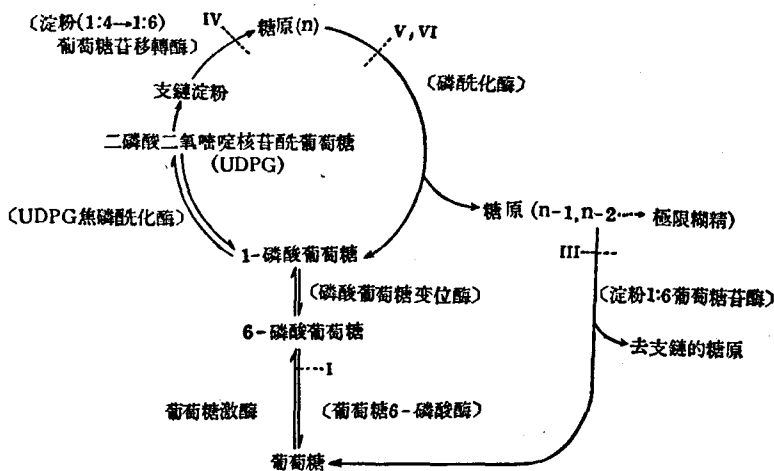


图 1-1 各型糖原储藏症在糖原合成和分解途径中的代谢阻断的部位。图中虚线表示代谢阻断的部位，I、III、IV、V、VI 代表糖原储藏症的类型。

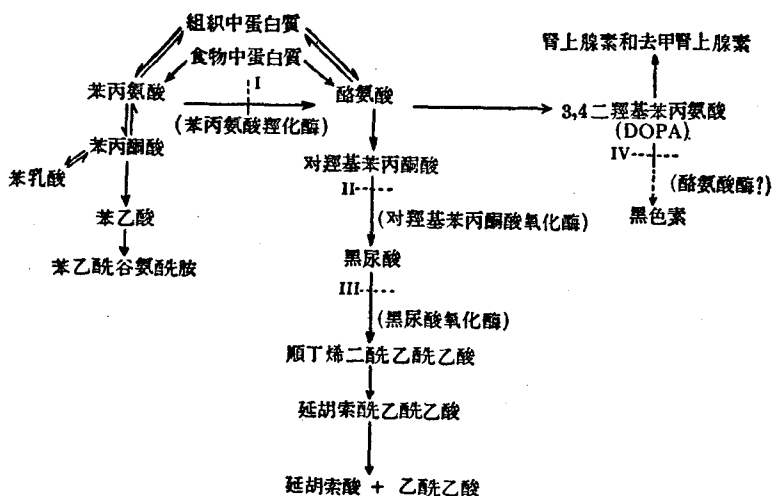


图 1-2 酪氨酸和苯丙氨酸代谢途径中不同部位发生阻断而产生，I，苯酮尿症，II，酪氨酸过多症，III，黑尿尿症和IV，白化病的示意图。

表 1-3 由于遗传所决定的酶缺失而引起的某些代谢疾病

疾 病 名 称	主要临床症状	实验室异常发现	代谢途径中所缺失的酶	参考文献
糖原储藏症 I 型(Von Gierke)	肝脏肿大, 营养不良	低血糖, 注射肾上腺素不能使血糖升高, 高脂血症, 酮尿, 组织中(尤其在肝、肾)有大量糖原沉积	葡萄糖 6 磷酸酶	36
II 型(Pompe)	进行性虚弱, 心脏增大, 肌张力减弱, 巨舌, 肝肿大	心、肝、肾、中枢神经系统、骨骼肌有多量糖原沉积	?	37
III 型(Cori)	肝肿大	禁食后血糖降低, 心、肝、骨骼肌等有类似“极限糊精”的糖原样物质沉积	淀粉-1:6 葡萄糖苷酶(去支链酶)	38
IV 型(Anderson)	弥漫性肝硬化	肝内有葡萄糖支链过长的糖原样物质(支链淀粉)沉积	淀粉(1:4→1:6)葡萄糖苷转移酶(支链酶)	39, 40
V 型(McArdle)	肌肉容易衰竭	肌内有糖原沉积	肌磷酸化酶	41—43
VI 型(Hers)	肝肿大	肝内有糖原沉积	肝磷酸化酶	44
半乳糖血症	呕吐, 嗜眠, 不易成长, 肝硬变, 白内障, 智力发育障碍	血和尿内半乳糖增加, 伴有氨基酸尿和蛋白尿	二磷酸二氧嘧啶核苷乳糖转移酶	45, 46
先天性戊糖尿症 (木酮糖尿症)	—	尿中含有大量木酮糖	木酮糖还原酶	47, 48
苯酮尿症	痴呆, 癫痫样发作, 色素减少	血中苯丙氨酸浓度增高, 肾上腺素浓度减低, 尿中苯丙氨酸及其代谢产物如苯丙酮酸、苯乳酸、苯乙酸等排出增加	苯丙氨酸羟化酶	49—51

(續)

疾 病 名 称	主要临床症状	实验室异常发现	代谢途径中所缺失的酶	参考文献
酪氨酸过多症	—	尿中有大量对羟基苯丙酮酸和酪氨酸排出	对羟基苯丙酮酸氧化酶	52
黑尿酸尿症	褐黄症 (耳鼻软骨、巩膜、浅表肌腱等发育灰色), 骨关节病	尿在搁置或硷化后变为黑色	黑尿酸氧化酶	53
白化病	皮肤、毛发、虹膜白化, 眼球震颤, 羞明, 视觉障碍	—	? 酪氨酸酶	54
丙氨酸丁氨酸硫醚尿症	痴呆	尿中排出大量丙氨酸丁氨酸硫醚	丙氨酸丁氨酸硫醚分裂酶	55
Crigler-Najjar型先天性高胆红素血症	深度黄疸, 癫痫状态, 舞蹈指症	血中间接反应胆红素增高	葡萄糖醛酰转移酶	56, 57
Gibson-Harrison型先天性正铁血红蛋白血症	深度紫紺, 代偿性红细胞增多症	血中有正铁血红蛋白	黄递酶 I (正铁血红蛋白还原酶)	58, 59
低磷酸酶症	膝外翻, 弓形腿, 腕部肿大, 肋骨、颌骨及长骨钙化不良	血中硷性磷酸酶活性减低, 尿中有磷酸乙醇	硷性磷酸酶	60—63
无过氧化氢酶症	齿龈容易发生坏疽, 牙齿容易脱落	血液过氧化氢酶缺失	过氧化氢酶	64
家族性甲状腺肿性克汀病 I型	发育迟缓, 机能低下性甲状腺肿	给碘 ¹³¹ 后碘化物很快在甲状腺内积聚, 但在给硫酸化钾以后立即从腺体中排出。	? 某种氧化酶	65, 66
II型	同上	给碘 ¹³¹ 后甲状腺对碘的摄取正常, 但腺体内存在的碘化物主要为碘或二碘酪氨酸, 几乎没有甲状腺素	? 碘酪氨酸脱接酶	67

(續)

疾 病 名 称	主要临床症状	实验室异常发现	代謝途径中所缺失的酶	参考文献
Ⅲ型	发育迟缓, 机能过低性甲状腺肿	給碘 ¹³¹ 后一碘和二碘酪氨酸在血中浓度增高并从尿中排出	脫卤酶 (碘酪氨酸脫碘酶)	68, 69
先天性肾上腺皮质增生 I 型	男性化 (女孩特别明显, 骨骼融合较早, 有时伴有钠保留能力不良, 容易产生 Addison 氏病样发作。	尿中 17 酮类固醇和 3 α 、17 α 、20 α 孕三醇排泄增高	21-羟化酶	70, 71
Ⅱ型	男性化, 出生一年内出现高血压。	尿中 17 酮类固醇、四氢-S、和 3 α 、17 α 、20 α 、21 孕四醇排泄量增高	11- β 羟化酶	
Ⅲ型	严重失盐性肾上腺生殖器綜合病症	尿中 17 酮类固醇和 3 β 羟基- Δ^5 类固醇排泄量增高	3- β 羟基脫氢酶	

乏等;或者某些代謝物质不能最后排出而在体内积聚,如在 Grigler Najjar 型先天性高胆紅素血症;(2)代謝途径中某个中間产物的积聚和增加排出,如在酪氨酸过多症、黑尿酸尿症、半乳糖血症等;(3)代謝途径轉向另外的支路,使其中某些代謝产物积聚和排出;如在苯酮尿症中由于苯丙氨酸羟化酶缺乏,苯丙氨酸不能轉变为酪氨酸,在轉氨酶的作用下变为苯丙酮酸而进入另一代謝支路;(4)代謝产物改变結構并沉积于体内,如在Ⅲ,Ⅳ型糖元堆积症。不論代謝产物的形成不能或积聚过多都会影响器官組織的正常机能并产生許多特殊的症状。

2. 蛋白质的缺失 可能由于方法学上的限制,至今发现的由于遗传所引起的体内蛋白质的缺失还仅仅局限于各种血浆蛋白成分方面。这里除了大家所熟知的各种凝血因素缺乏症之外,还有

无白蛋白血症、无结合珠蛋白血症、血浆 β 脂蛋白缺乏症、血浆蓝蛋白缺乏症等等(表 1-4)。

表 1-4 遗传性血浆蛋白成分缺乏症

病 症 名 称	临 床 症 状	检 定 方 法	参考文献
无白蛋白血症	容易疲劳, 轻度水肿	电泳	72,73
无结合珠蛋白血症	——	淀粉凝胶电泳	74,75
血浆 β 脂蛋白缺乏症	乳糜泻, 运动失调, 视网膜病变, 棘状红细胞症	电泳和超速离心	76
无运铁蛋白血症	严重低色素性贫血, 心肝等脏器有含铁血黄素等沉着	淀粉凝胶电泳	77
血浆蓝蛋白缺乏症	肝豆状核变性(Wilson 氏病)	免疫化学和光谱光度分析	78
无 γ 球蛋白血症	易于感染, 特别是对 Gram 阳性的细菌, 有些病例伴有白细胞减少和脾肿大	电泳	79,80
各种凝血因素缺乏症 (包括纤维蛋白元、凝血酶元, 第 V, 第 VII 因素, 抗血友病球蛋白、PTA, PTC, Hageman 因素等缺乏)	出血倾向	各种凝血试验	81

3. 蛋白质分子结构的改变 有蛋白质分子结构改变的遗传性疾病只有血红蛋白病有过较充分的研究。自从 1949 年 Pauling 等^[82]发现镰形红细胞性贫血病人的血红蛋白(Hb-S)同正常成人的血红蛋白(Hb-A)在电泳时移动速度不一样以后, 许多作者利用溶解度、电泳、层析、胰蛋白酶水解产物(多肽)的 N-末端分析等方法, 陆续发现了一系列由遗传决定的血红蛋白变型(表 1-5), 其中有些也同遗传性溶血性贫血有联系。现在已经知道正常人的血红蛋白至少有三种。它们是 Hb-A (成人型血红蛋白的主要成分),

Hb-A₂(占成人血紅蛋白很小一部分)和 Hb-F(胎儿型血紅蛋白)。这些血紅蛋白都可以在 pH 5 左右解离为两个亚单位^[103-105], 每个亚单位含有两个完全相同的多肽鏈, 虽然一个亚单位和另一个亚单位所含的多肽鏈并不相同。这些多肽鏈都带有一个血色素, 并且由 140 多个氨基酸残基所組成。因此每个血紅蛋白分子含有四条多肽鏈和四个血色素分子。人类血紅蛋白有四种不同的多肽

表 1-5 人类异常血紅蛋白主要类型及其发现年分

类 型	发 现 者 及 发 现 年 分	参考文献
S	Pauling, Itano, Singer, Wells(1949)	82
C	Itano, Neel(1950)	83
D	Itano(1951)	84
E	Chernoff, Minnich, Chongchareonsuk(1954) Itano, Bergren, Sturgcon(1954)	85 86
G	Edington, Lehmann(1954)	87
H	Rigas, Koler, Osgood(1955)	88
I	Rucknagel, Page, Jensen(1955)	89
J	Thorup, Itano, Wheby, Leavell(1956)	90
K	Cabannes, Buir (1955) Robinson, Zuelzer, Neel, Livingstone, Miller(1956)	91 92
L	Ager, Lehmann (1957)	93
M*	Singer (1955)	94
N	Ager, Lehmann (1958)	95
O	Eng, Sodona (1958)	96
P	Schneider, Haggard (1957)	97
Q	Vella, Wells, Ager, Lehmann(1958)	98

* 同 Hörlein-Weber 型先天性正鉄血紅蛋白血症有关^[99], 以后又发现有許多亚变型如 HbM_B, HbM_M, HbM_S.....等¹⁰⁰⁻¹⁰³, 它們之間的区别也象其它的血紅蛋白一样, 主要是分子结构中某个肽鏈上的氨基酸残基发生了替换¹⁰⁴。

鏈,分別称为 α 、 β 、 γ 、 δ 、鏈。前三种可以用它們的 N-末端氨基酸順序来区别;在 α 鏈是纈氨酰亮氨酸^[106],在 β 鏈是纈氨酰組氨酰亮氨酸^[109],在 γ 鏈是甘氨酰組氨酰苯丙氨酸^[110]。 δ 鏈現在还只能用层析法加以辨别^[111-112]。正常成人型血紅蛋白 Hb-A 含有一对 α 鏈和一对 β 鏈($\alpha_2\beta_2$), Hb-A₂ 含有一对 α 鏈和一对 δ 鏈($\alpha_2\delta_2$), 胎兒型血紅蛋白 Hb-F 含有一对 α 鏈和一对 γ 鏈($\alpha_2\gamma_2$)。

另外,血紅蛋白的多肽鏈还可以用胰蛋白酶水解为 30 个左右的短鏈多肽,再用紙上电泳結合层析作双向分离加以分析^[113]。

現在已經确知各种变型血紅蛋白或异常血紅蛋白在化学結構上的差别,有的是多肽鏈組合的不同,有的是肽鏈中某个氨基酸残基发生了替換的結果(表 1-6)。值得注意的是这些变化都并不很

表 1-6 人类正常和异常血紅蛋白分子結構上的差别

血紅蛋白名称	多肽鏈的組合	某个短鏈多肽上氨基酸的替換		参考文献
		多肽鏈及短鏈多肽号数	氨基酸順序(*为有互換的氨基酸)	
A	$\alpha_2\beta_2$			106,107
A ₂	$\alpha_2\delta_2$			111
F	$\alpha_2\gamma_2$			114,115
H	β_4			116
"Bart's"	γ^A			117
A	$\alpha_2\beta_2$	α 23	丙(纈、色、甘)賴*,纈(組、亮、酪、甘 ₃ 、谷 ₃ 、丙 ₄)精	118—120
I	$\alpha_2^I\beta_2$	α 23	丙(纈、色、甘)、谷*,纈(組、亮、酪、甘 ₃ 、谷 ₃ 、丙 ₄)精	118—120
A	$\alpha_2\beta_2$	β 4	纈、組、亮、苏、脯、谷*,谷、賴	121—123
S	$\alpha_2\beta_2^S$	β 4	纈、組、亮、苏、脯、纈*,谷、賴	121,122,124
C	$\alpha_2\beta_2^C$	β 4	纈、組、亮、苏、脯、賴*,谷、賴	122,124,125
G	$\alpha_2\beta_2^G$	β 4	纈、組、亮、苏、脯、谷、甘*賴	123
A	$\alpha_2\beta_2$	β 26	纈、門冬、纈、門冬、谷、纈、甘、甘、谷*,丙、亮、甘、精	126
E	$\alpha_2\beta_2^E$	β 26	纈、門冬、纈、門冬、谷、纈、甘、甘、賴*,丙、亮、甘、精	126

大,只是一对多肽鏈或其中一个氨基酸的互換而已。

从以上这些材料可以假定遗传性代謝疾病的基本发病机制可以归結为基因突变所引起的蛋白质(包括酶)的缺失或分子结构的改变。目前已有大量的間接或直接的証据^[127],特別从許多微生物的实驗結果^[128,129],可以說明携带遗传信息(基因)的物质就是脫氧核糖核酸(DNA)。遗传信息以脫氧核糖核酸中成双螺旋形的多核苷酸鏈上嘌呤和嘧啶基的排列順序作为密碼,传递給“样板”核糖核酸(RNA),后者又通过它自己的多核苷酸鏈上的嘌呤和嘧啶基的排列順序作为密碼,决定蛋白合成时氨基酸的排列順序^[130,131]。由脫氧核糖核酸→核糖核酸→蛋白合成的步骤,这里不能作詳細的討論,只能簡示于图 1-3。关于密碼問題,即如何由四种嘌呤、嘧啶基来决定 20 种氨基酸的排列順序,各家提出的意見还不一致^[132-135],可參閱这些作者的原著和最近Nirenberg^[136]关于这个問題的討論。但无论如何总可以設想基因在突变时所发生的密碼的部分缺失或改变,必然会导至某一特殊蛋白的合成障碍或分子结构的改变(包括酶活性的丧失)。至于基因怎样会在自然条件下产生突变,这个问题目前尚难作肯定的回答。

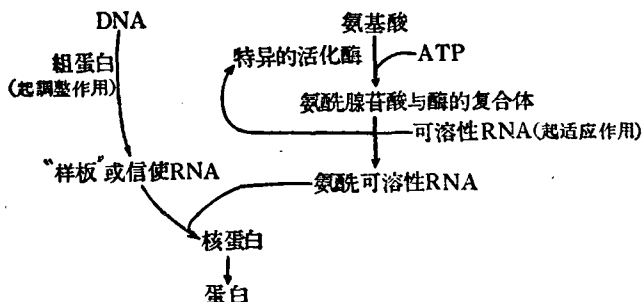


图 1-3 氨基酸在DNA和RNA的影响和作用下被活化并掺合为蛋白质的过程

許多学者正在用电离辐射、紫外线等物理因素和各种化学诱变剂探索突变的发生机制。

三、遗传性代谢疾病的防治

大多数遗传性代谢疾病都是按 Mendel 隐性遗传的方式世代传递的。患者的双亲和子女常常是杂型合子。因为带有一个突变基因和一个“正常”基因，他们外表上都同正常人没有什么两样。如果他们的配偶也是带有同样的突变基因的杂型合子，他们的子女就有患相应的遗传性代谢疾病的可能。过去对这些疾病的防治，除了劝导家族中有遗传性代谢疾病的人避免近亲结婚以减少其子女中发病的可能以外，极少其它积极有效的措施。近年来由于不少遗传性代谢疾病的发病机制已被阐明，带有突变基因的杂型合子，有些已经可以用生化或其它实验室方法检查出来，这样就可以使医生对他们的婚前检查和指导更有科学根据。对病人子女中已经结婚过的人，也可以通过他们夫妇双方的检查，预测其子女有无患同样的遗传性代谢疾病的可能，并且在必要时注意及早诊治。

对遗传性代谢疾病杂型合子的检定，有些可以用直接方法找出某个特殊的酶活性或某个血浆蛋白成分的减低，虽然变化不如病者或同型合子那样明显。目前无过氧化氢酶症^[137]、低磷酸酶症^[61, 138, 139]、半乳糖血症^[140]、无纤维蛋白原血症等杂型合子都是采用这些直接方法来确定的。各种血红蛋白病、家族性球形红细胞症、地中海性贫血等杂型合子也可以用适当的试验方法加以辨认^[141]。Wilson氏病的杂型合子在给以放射性铜(Cu^{64})以后， Cu^{64} 掺入血浆蓝蛋白的速度显然比正常人为慢^[142]，这个方法也可以用于杂型合子的检定。

有些遗传性代谢疾病的杂型合子可以用间接的方法加以检