· 论著 ·

全血献血间隔期调整为 3 个月对献血不良反应与个体无偿献血行为的影响:一项多中心、回顾性队列研究

胡雨薇[1] 李玲[2] 李长平[3] 陈依航[4] 朱考考[5] 王林[5] 伍立桃[6] 黄力勤[6] 王陈赢[1] 何流[1] 宁理[6] 刘忠[1,4,7]

[1. 中国医学科学院 北京协和医学院 输血研究所,四川 成都 610052;2. 西南交通大学医学院,成都市第三人民医院(西南交通大学附属医院) 输血科,四川 成都 610031; 3. 天津医科大学 公共卫生学院流行病与卫生统计学系,天津 300070;4. 安徽医科大学 公共卫生学院,安徽 合肥 230032;5. 海南省血液中心,海南 海口 570311;6. 深圳市血液中心,广东 深圳 518040;7. 中国医学科学院 北京协和医学院群医学及公共卫生学院,北京 100730]

摘要:目的 我国部分地区已通过地方法规将全血献血间隔期下限调整为 3 个月:海南(2012 年 3 月 1 日施行)规定男性≥3 个月、女性≥4 个月;深圳(1995 年 11 月 1 日施行)规定≥3 个月。本研究旨在评估海南省和深圳市真实世界中,全血献血间隔期调整政策实施对重复献血者的献血不良反应与献血行为的影响,为政策评估与相关法规修订提供科学依据。**方法** 本研究是 1 项基于深圳与海南两地献血登记数据的多中心回顾性队列研究。数据来源于海南省(1991—2025 年)和深圳市(2018—2024 年)血液信息管理系统。纳入 18~65 岁、至少两次全血献血且符合健康标准的献血者,暴露定义为较短献血间隔行为(≥3 个月且<6 个月,即<180 d),并作为时变变量处理。主要结局为献血不良反应,采用负二项回归估计不良反应发生率比,采用边际标准化方法估计调整后绝对发生率差(IRD),并通过献血者层面的 bootstrap 重抽样估计调整后 IRD 的 95%CI,并与预设非劣效界值(Δ=0.00 070/人年)比较。同时利用 Andersen-Gill 模型分析复发事件的无不良反应概率。次要结局为献血行为(年全血复献率、年全血献血次数、平均献血间隔、年献血量),分别采用 Logistic 回归、负二项回归及线性回归模型进行分析,均调整年龄、性别、地区及献血地点。本研究已获得中国医学科学院输血研究所伦理审查委员会批准(No:2025011),并于中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR2500114968)。**结果** 共纳入重复全血献血者 375 075 名,累计全血献血 1 292 748 次,其中曾短间隔献血者 119 993 名,未曾短间隔献血者 255 082 名,动态队列总随访 1 281 842 人年。曾短间隔组与未曾短间隔组不良反应发生率分别为 1.76‰人年和 1.58‰人年。调整年龄、性别、省份及献血地点后,曾短间隔组不良反应发生率略高于未曾短间隔组(IRR=1.28,95%CI:1.15~1.41,*P*<0.001)。边际标准化结果显示,未曾短间隔组和曾短间隔组调整后发生率分别为 1.73/1 000 人年和 2.21/1 000 人年,调整后 IRD 为 0.00 048/人年,bootstrap 95%CI 为 0.00 026~0.00 069/人年,其 95%CI 上限低于预设非劣效界值。Andersen-Gill 复发事件分析显示,曾短间隔组维持无不良反应状态的概率较高。献血行为分析显示,在随访≥365 d 的献血者中,曾短间隔组年全血复献率高于未曾短间隔组(74.2% *vs* 18.3%,调整后 OR=12.5,95%CI:12.3~12.7,*P*<0.001);年全血献血率更高(调整后 RR=1.98,95%CI:1.97~1.98,*P*<0.001)、平均全血献血间隔更短(β=-239 d,95%CI:-242~-237 d,*P*<0.001)、年全血献血量更高(调整后 RR=2.14,95%CI:2.13~2.15,*P*<0.001)。**结论** 基于深圳和海南两地重复全血献血者真实世界数据,在献血后不良反应这一结局范围内,将全血献血间隔下限调整至 3 个月后未观察到超过本研究预设界值的绝对风险增加;同时,较短全血献血间隔行为与更高的献血者复献活跃度、年献血频率及年全血献血量存在关联。鉴于本研究为观察性研究,且缺乏铁代谢、血红蛋白动态变化等长期供者健康指标,最短全血献血间隔设置为 3 个月的长期安全性仍需进一步研究验证。

关键词:无偿献血;献血者筛查;献血间隔期;献血不良反应;献血者保留

中图分类号:R457.1 R197.6 R193.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-549X(2026)9-1179-10

DOI:10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2026.09.005

基金项目:基地平台建设项目(医科院重点实验室)(2018PT32016);深圳市“医疗卫生三名工程”项目资助(SZSM202311032);海南省卫生健康科技创新联合项目(WSJK2025ZD218)

第一作者简介:胡雨薇(1999-),女,博士研究生在读,Email:yuweihu007@gmail.com;**共同通信作者:**宁理,Email:szningli@126.com;刘忠,Email:liuz@ibt.pumc.edu.cn

Effect of adjusting the whole blood donation interval from 6 months to 3 months on blood donation adverse reactions and individual donation behavior: a multicenter, retrospective cohort study

HU Yuwei[1], *LI Ling*[2], *LI Changping*[3], *CHEN Yihang*[4], *ZHU Kaokao*[5], *WANG Lin*[5], *WU Litao*[6], *HUANG Liqin*[6], *WANG Chenying*[1], *HE Liu*[1], *NING Li*[6], *LIU Zhong*[1,4,7].

1. *Institute of Blood Transfusion, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Chengdu* 610052, *China*; 2. *Department of Blood Transfusion, The Third People's Hospital of Chengdu (Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University), College of Medicine, Southwest Jiaotong University, Chengdu* 610031, *China*; 3. *Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Tianjin Medical University, Tianjin* 300070, *China*; 4. *School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei* 230032, *China*; 5. *Hainan Provincial Blood Center, Haikou* 570311, *China*; 6. *Shenzhen Blood Center, Shenzhen* 518040, *China*; 7. *School of Population Medicine and Public Health, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing* 100730, *China*.

Corresponding authors: NING Li, Email: szningli@126.com; LIU Zhong, Email: liuz@ibt.pumc.edu.cn

Abstract: Objective Some regions in China have lowered the minimum interval for whole blood donation to 3 months through local regulations: Hainan, effective from March 1, 2012, allows men to donate at intervals of ≥3 months and women at intervals of ≥4 months; Shenzhen, effective from November 1, 1995, allows whole blood donation at intervals of ≥3 months. The aim of this study was to evaluate the impact of shortening the whole blood donation interval on blood donation adverse reactions and donation behavior, thereby providing scientific evidence for policy evaluation and revision of relevant regulations. **Methods** This was a multicenter, retrospective cohort study based on blood donation registry data from Shenzhen and Hainan. Data were obtained from the blood information management systems of Hainan Province (1991-2025) and Shenzhen City (2018-2024). Eligible participants were donors aged 18-65 years who had donated whole blood at least twice and met health eligibility criteria. The exposure was defined as a shorter donation interval (whole-blood interval ≥3 months and <6 months) and was treated as a time-varying variable. The primary outcome was blood donation adverse reactions. Negative binomial regression with person-years as an offset was used to estimate incidence rate ratios for adverse reactions. Marginal standardization was used to estimate the adjusted incidence rate difference, and donor-level bootstrap resampling was used to estimate the 95% confidence interval of the adjusted incidence rate difference. Non-inferiority was assessed by comparing the upper limit of the 95% confidence interval with the prespecified non-inferiority margin of Δ = 0.00 070 per person-year. In addition, Andersen-Gill models were used to analyze adverse reaction-free probability for recurrent events. Secondary outcomes were donation behavior, including annual repeat donation rate, annual donation frequency, mean donation interval, and annual whole-blood donation volume. These were analyzed using logistic regression, negative binomial regression, and linear regression models, respectively, with adjustment for age, sex, region, and donation site. This study was approved by the Ethics Committee of the Institute of Blood Transfusion, Chinese Academy of Medical Sciences (Approval No. 2025011) and registered in the Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR2500114968). **Results** A total of 375 075 repeat whole-blood donors were included, contributing 1 292 748 whole-blood donations. Among them, 119 993 had ever donated at a shorter interval and 255 082 had never done so. Over 1 281 842 person-years of follow-up in the dynamic cohort, 2 100 blood donation adverse reactions were recorded. The incidence rates of adverse reactions were 1.76 and 1.58 per 1 000 person-years in the ever-short interval and never-short interval groups, respectively. After adjustment for age, sex, province, and donation site, the ever-short interval group had a slightly higher adverse reaction rate than the never-short interval group (IRR = 1.28, 95% CI: 1.15-1.41, P<0.001). Marginal standardization showed that the adjusted incidence rates were 1.73 and 2.21 per 1 000 person-years in the never-short interval and ever-short interval groups, respectively. The adjusted incidence rate difference was 0.000 48 per person-year, with a bootstrap 95% CI of 0.000 26-0.000 69 per person-year; the upper limit of the 95% CI was below the prespecified non-inferiority margin. Andersen-Gill recurrent-event analysis showed that the ever-short interval group had a higher probability of remaining adverse reaction-free. Analysis of donation behavior showed that among donors followed for at least 365 days, the ever-short interval group had a higher annual repeat donation rate than the never-short interval group (74.2% *vs* 18.3%; adjusted OR = 12.5, 95% CI: 12.3-12.7, P<0.001). They also had a higher annual whole-blood donation rate (adjusted RR = 1.98, 95% CI: 1.97-1.98, P<0.001), a shorter mean whole-blood donation interval (β = -239 days, 95% CI: -242 to -237 days, P<0.001), and a higher annual whole-blood donation volume (adjusted RR = 2.14, 95% CI: 2.13-2.15, P<0.001). **Conclusion** Based on real-world data from repeat whole-blood donors in Shenzhen and Hainan, lowering the minimum whole blood donation interval to 3 months did not show an absolute increase in blood donation adverse reactions exceeding the pre-

specified margin within the scope of this outcome. Shorter whole-blood donation interval behavior was also associated with greater repeat-donation activity, higher annual donation frequency, and higher annual whole-blood donation volume. Given the observational nature of this study and the lack of long-term donor health indicators such as iron status and longitudinal hemoglobin changes, the long-term safety of setting the minimum whole blood donation interval at 3 months requires further evaluation.

Key words: voluntary blood donation; donor screening; donation interval; blood donation adverse reactions; donor retention

无偿献血制度是保障血液安全与可及性的基础。然而随着人口老龄化加剧[1]以及由此带来的医疗需求持续增长,我国多地当前及未来均面临日益严峻的血液供应压力,供需关系进入紧平衡状态。目前,严格的献血健康检查要求与人口结构变化已成为限制献血者规模扩展的主要因素[2],如何稳定保留有经验的献血者、有效招募新志愿者已成为中国输血医学领域面临的一项艰巨任务。在此背景下,如何在保障献血者健康的前提下,科学优化全血献血间隔期以提高献血活跃度与供血效率,已成为当前亟需解决的重要课题。

我国《中华人民共和国献血法》自 1998 年正式施行。其第九条规定:“血站对献血者每次采集血液量一般为 200 mL,最多不得超过 400 mL,两次采集间隔期不少于 6 个月。”这一规定沿用至今。从国际来看,多个国家现行全血献血间隔期短于 6 个月,并常结合性别和年度献血次数进行分类管理。例如,英国[3]和澳大利亚规定男性每 12 周、女性每 16 周可献血 1 次;美国、加拿大、法国、德国等国家则允许男性每 8 周(56 d)、女性每 12 周献血 1 次[4-6];日本实行年限量制度,男性最多每年献血 3 次、女性 2 次,单次间隔不少于 12 周。国外全血献血间隔政策的系统梳理,详见本系列同期刊发的《无偿献血全血间隔期调整的专家共识》。

近年来,我国部分地区已率先探索调整全血献血间隔的制度路径。深圳市于 1995 年起施行的《深圳经济特区公民无偿献血及血液管理条例》及 2015 年起施行的《深圳经济特区无偿献血条例》规定“两次采全血的献血间隔不得少于 3 个月”,并在 2019 年修订后的医疗条例中保留。海南省亦于 2012 年实施地方性法规《海南经济特区公民无偿献血条例》,其中第八条修订为“两次(全血)采集间隔期男性不得少于 3 个月、女性不得少于 4 个月”。这一标准与世界卫生组织(WHO)于 2012 年时所提出的“全血献血最短间隔男性为 12 周,女性为 16 周”的全球推荐值[7]基本一致。但整体而言,对于全血献血间隔期调整为 3 个月的影响尚缺乏“中国答案”。因此,本研究拟基于深圳与海南两地真实世界献血数据,构建琼深全血献血间隔期研究队列,比较较短间隔(全血献血间隔≥3 个月且<6 个月)与≥6 个月的献血间隔对献血不良反应及献血行为的影响。

1 研究对象与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于海南省血液中心信息系统与深圳市血液信息管理系统。自海南省血液中心信息系统收集 1991 年至 2025 年的海南省全境所有采供血机构及献血点的献血记录。自深圳市血液信息管理系统收集 2018 年至 2024 年深圳市血液中心所管理的全部献血点的献血记录。

提取字段主要包括:献血者去标识化唯一编号、年龄、体重记录、性别、国籍、ABO 血型、Rh 血型、献血日期、献血类型(全血/单采血小板)、全血献血量、献血地点(固定献血点/非固定献血点)及献血不良反应记录等。

1.2 伦理声明与数据可用性

本研究使用的数据均为去标识化/匿名化处理的数据。本研究经中国医学科学院输血研究所伦理审查委员会同意免除知情同意,并审查批准(No. 2025011)。

本研究遵循《加强流行病学中观察性研究的报告指南》(STROBE 声明)的相关要求,以确保研究报告的完整性和透明性[8]。本研究所使用的数据不对外公开。

1.3 研究设计

本研究为多中心回顾性队列研究。通过调取深圳经济特区与海南经济特区近年完整的全血献血者记录,对 18~65 岁献血人群的不良反应发生情况和献血行为学特征进行系统分析,重点关注在政策环境允许下,献血者采纳较短献血间隔期(定义见 1.6)的实际行为对安全性与献血供给潜力的影响。

1.4 研究对象

本研究的目标人群为深圳经济特区和海南经济特区现行政策下允许献全血、符合《献血者健康检查要求》中所有献血合格标准且有至少两次全血献血记录的献血者。排除标准为：研究者判定数据不完整或不合规者。每位献血者以政策实施后的首次献血日期为基线（Time 0）进入随访，形成琼深全血献血间隔期研究队列。

1.5 样本量计算

本研究为回顾性队列研究，样本量计算基于中国全血献血者不良反应发生率的 Meta 分析结果[9]，我国全血献血者总体献血后不良反应发生率为 1.36%（P_2=0.013 6）。

本研究选取该发生率的 5% 作为非劣效界值（Δ=0.000 7）。设定检验显著性水准（α）为 0.025（单侧），把握度（1-β）为 90%。采用 PASS 16.0.5（NCSS, LLC）统计软件，使用连续性校正的 Z 检验（Posted Variance 法）进行样本量估算，计算得出达到预设检验效能所需的总样本量为至少 12 124 人。

1.6 暴露

本研究的暴露因素为“献全血间隔期（≥3 个月且<6 个月，即<180 d）”（简称较短间隔期献血）行为。该暴露为一个随时间变化的变量，同一献血者在不同随访阶段可处于不同暴露状态。在随访过程中，若连续两次献血间隔小于 180 d，则从该次献血起将其暴露状态记为“较短间隔”；在此之前的时间段暴露状态则记为“非较短间隔”。

1.7 结局及统计分析

本研究以献血后不良反应发生作为主要安全性终点。不良反应的判定与分级依据《中华人民共和国卫生行业标准 WS/T 551—2017〈献血不良反应分类指南〉》进行，并结合血站信息系统中的相关登记字段予以识别和归类。

本研究中，“全血献血间隔期”指同一献血者连续两次全血献血日期之间的时间间隔，根据随访期间是否曾出现连续两次献血间隔小于 180 d，将献血者划分为“曾较短间隔组”与“未曾短间隔组”。“献血人次”指实际完成全血献血的次数。“人年”为本研究用于计算发生率及年献血行为指标的随访人时单位，并不等同于献血人次，人年指献血者在研究随访期间累计贡献的观察时间，按年折算后得到（1 名献血者随访 1 年即贡献 1 人年，随访 6 个月即贡献 0.5 人年）。

次要终点为献血行为相关指标，用于评估献血间隔缩短后对献血活跃度及血液供给的影响，包括：年全血复献率、年全血献血次数、平均全血献血间隔以及年全血献血量。年全血复献率分析限于基线后具有至少 365 d 可观察随访时间的献血者（形成年全血复献率子分析集），定义为基线后 365 d 内至少再次献全血 1 次的献血者比例。年全血献血率和年全血献血量（200 mL 为 1 单位）分析基于全部动态队列，以献血者累计随访人年作为分母，分别定义为单位人年内完成的全血献血次数和单位人年内累计全血献血量。平均全血献血间隔定义为同一献血者相邻两次全血献血日期之间间隔时间的平均值。

采用描述性统计分析研究对象基线特征：连续变量以均数±标准差表示，分类变量以例数和百分比表示。参照 STROBE 关于观察性研究描述性资料报告的建议，未对基线变量进行显著性假设检验[8, 10]。

主要分析中，暴露状态定义为首次较短间隔发生前为非较短间隔人时，之后为曾较短间隔人时，据此估计不良反应结局的风险。以是否在随访期间至少发生过 1 次短间隔全血献血（间隔<180 d）将研究对象分为曾短间隔组和未曾短间隔组。主要安全性结局采用负二项回归模型估计两组不良反应发生率比（IRR）及 95% 置信区间，以 log（人年）作为偏置项校正不同随访时间，并进一步调整年龄、性别、地区及献血地点。为进一步评价曾短间隔献血在绝对风险尺度上的非劣效性，本研究采用基于负二项回归模型的边际标准化方法估计调整后绝对发生率差。该方法在调整年龄、性别、地区及献血地点的基础上，对研究人群协变量分布进行标准化，获得两组调整后发生率，并计算其差值。采用 1 000 次献血者层面的 bootstrap 重抽样估计 adjusted IRD 的 95% 置信区间，并以调整后 IRD 的 95%CI 上限与预设非劣效界值 Δ=0.000 70/人年比较，以评价较短间隔方案的非劣效性。限制性立方样条分析和 Andersen-Gill 复发事件分析均作为辅助分析。限制性立方样条分析用于探索最短全血献血间隔与不良反应风险之间的剂量-反应关系，并以 180 d 为参考值，节点为 3。对于重复事件资料，采用 Andersen-Gill 计数过程形式的 Cox 比例风险模型，将每次献血发生的不良反应作为复发事件纳入分析，并绘制无不良反应概率曲线，以描述同一献血者重复献血过程中献血不良反应复发事

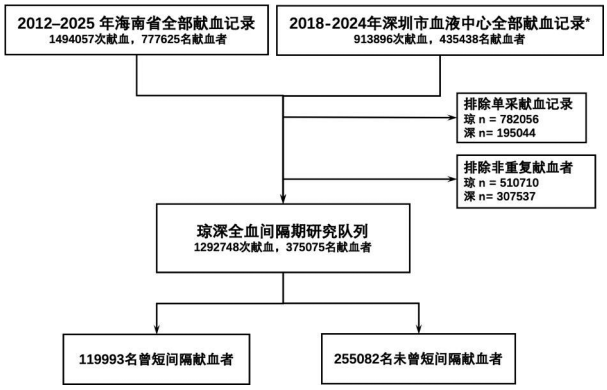
件的发生特征。

献血行为变化分析中,对随访时间≥365 d 的献血者,以 365 d 内是否至少再次献全血为结局,采用 Logistic 回归模型估计 OR 值;以年全血献血次数和年全血献血量为计数结局时,采用负二项回归模型估计率比(RR),并以 log(人年)作为偏置项;以平均全血献血间隔为连续变量时,采用线性回归模型估计组间差异。上述模型均调整年龄、性别、地区及献血地点。所有检验均为双侧检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 数据集及研究参与者的纳入排除

本研究使用了海南省献血数据库及深圳市血液中心的献血数据库。自《海南经济特区公民无偿献血条例》[第八条修订为"两次(全血)采集间隔期男性不得少于 3 个月、女性不得少于 4 个月"]于 2012 年 3 月 1 日实施至 2025 年 10 月 24 日,海南共纳入 1 494 057 条献血记录,777 625 名献血者;深圳市血液中心的数据覆盖了 2018 年 1 月 1 日—2024 年 12 月 31 日的献血数据,共纳入 913 896 条献血记录,435 438 名献血者。其中,根据是否在政策实施后至少发生过 1 次短间隔献血行为分为两组:119 993 名献血者曾短间隔献血(全血献血间隔期<6 个月);255 082 名献血者未曾发生短间隔献血(图 1)。



注:* 表示不包括宝安区和龙岗血站。

图 1 琼深全血献血间隔期研究队列的纳入与排除流程

Figure 1 Flowchart of inclusion and exclusion in the Hainan-Shenzhen whole blood donation interval study cohort

2.2 基线

基线定义为研究参与者在相关条例实施后第 1 次献血。在进入研究的 375 075 名献血者中,119 993 名(32.0%)曾发生过至少 1 次短间隔献血,255 082 名(68.0%)未曾短间隔献血。整体人群以男性为主(67.5%),平均年龄为 30.8±9.9 岁,总体及分组的基线特征见表 1。

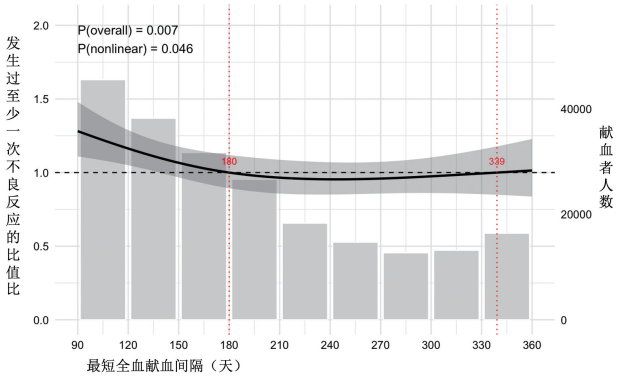
表 1 琼深全血献血间隔期研究队列的献血者基线特征

Table 1 Baseline characteristics of donors in the Hainan-Shenzhen whole blood donation interval study cohort

	总体(n=375 075)	曾短间隔(n=119 993)	未曾短间隔(n=255 082)
地区,n(%)			
海南省	254 006(67.72)	72 863(60.72)	181 143(71.01)
深圳市	121 069(32.28)	47 130(39.28)	73 939(28.99)
年龄,岁	30.81±9.95	31.33±10.39	30.56±9.72
国籍,n(%)			
中国	374 743(99.91)	119 835(99.87)	254 908(99.93)
其他	332(0.09)	158(0.13)	174(0.07)
性别,n(%)			
女	122 092(32.55)	39 452(32.88)	82 640(32.40)
男	252 983(67.45)	80 541(67.12)	172 442(67.60)
ABO 血型,n(%)			
A	96 294(25.67)	31 226(26.02)	65 068(25.51)
AB	25 974(6.93)	8 451(7.04)	17 523(6.87)
B	99 638(26.56)	31 321(26.10)	68 317(26.78)
O	153 168(40.84)	48 995(40.83)	104 173(40.84)
Rh 血型,n(%)			
−	2 022(0.54)	864(0.72)	1 158(0.45)
+	373 051(99.46)	119 128(99.28)	253 923(99.55)
未知	2(0.00)	1(0.00)	1(0.00)

2.3 最短献血间隔与不良反应发生风险的关系

限制性立方样条分析显示,献血者的最短全血献血间隔与其既往发生不良反应的风险之间存在统计学意义的关联,且关系呈轻度非线性($P^{overall}=0.007$,$P^{nonlinear}=0.046$)(图 2)。以 180 d 为参考,较短间隔区域的 OR 略高,随后曲线趋于平缓;在较长间隔区域,由于献血者人数减少,置信区间变宽,估计不确定性增加。



注:实线为调整后的比值比,阴影部分为 95% 置信区间,180 d 天为参考值(OR=1.0,水平虚线)。灰色柱状图表示 90~180 d、180~270 d、270~360 d、360~450 d、450~540 d、540~630 d、630~720 d、720~810 d、810~900 d 间隔内的献血者人数(右纵轴)。

图 2 献血者的最短全血献血间隔与不良反应发生风险的限制性立方样条图

Figure 2 Restricted cubic spline plot of the association between the shortest whole blood donation interval and the risk of adverse reactions

2.4　献血相关不良反应发生情况

本研究的动态队列中随访总人时为 1 281 842 人年(人年为随访人时单位,不等同于献血者人数或献血人次),其中曾短间隔组 403 776 人年,未曾短间隔组 878 066 人年,分别记录献血相关不良反应 710 例和 1 390 例。对应的每千人年不良反应发生率为 1.76 *vs* 1.58 例。未调整(粗)比较显示,短间隔组发生率略高(绝对差值 0.18/千人年;粗 IRR =1.17, 95%CI 1.05~1.30, P=0.001 7,表 2)。

表 2　不同献血间隔组不良反应发生率、粗率差(IRD)及粗率比(IRR)

Table 2　Incidence rates, crude incidence rate difference (IRD), and crude incidence rate ratio (IRR) of adverse reactions by donation interval group

	不良反应事件	人年	发生率	粗 IRD	粗 IRR (95% CI)†	粗 P 值
未曾短间隔组	1 390	878 066	1.58		1	
曾短间隔组	710	403 776	1.76	0.000 18	1.17 (1.05~1.30)	0.001 7

†IRR 通过负二项回归模型估计。该模型使用对数连接函数,并将 log(人年) 作为偏置项(offset)以校正随访时间。发生率单位为每 1 000 人年。

在以人年数为暴露时间、并调整年龄、性别、省份与采血地点的负二项回归模型中,调整后曾短间隔组的不良反应发生率比为 1.28(95%CI 1.15~1.41, $P=1.3\times10^{-6}$)。进一步采用基于该模型的边际标准化方法估计调整后绝对发生率差。结果显示,未曾短间隔组和曾短间隔组的调整后不良反应发生率分别为 1.73/1 000 人年和 2.21/1 000 人年;曾短间隔组较未曾短间隔组的调整后绝对发生率差为 0.00048/人年,即 0.48/1 000 人年。bootstrap 重抽样估计的调整后 IRD 95%CI 为 0.000 26~0.000 69/人年,其 95%CI 上限低于预设非劣效界值 Δ=0.000 70/人年,因此在献血后不良反应发生率这一终点上符合本研究预设的非劣效判定标准(表 3)。

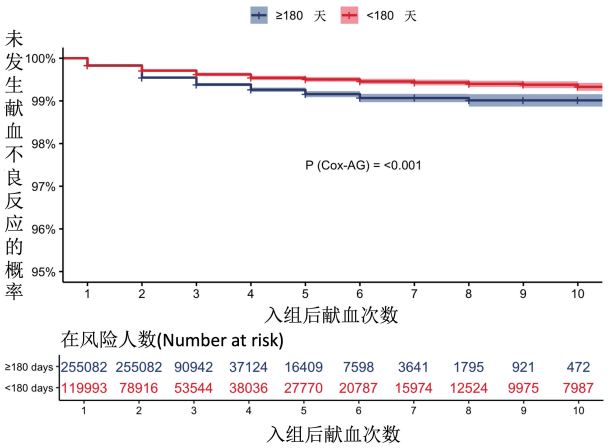
表 3　调整后不同献血间隔组不良反应率比(IRR)与率差(IRD)

Table 3　Adjusted IRD of adverse reactions and non-inferiority assessment by donation interval group

	调整后发生率*	调整后 IRD† (95% CI)	调整后 IRR (95% CI)	调整后 P 值	非劣效判定
未曾短间隔组	1.73	-	1		95%CI 上限 <Δ=0.00 070
曾短间隔组	2.21	0.00 048 (0.00 026~0.00 069)	1.28 (1.15~1.41)	1.3×10^{-6}	非劣效成立

*发生率单位为每 1 000 人年;†IRD 为基于主模型数据集,经调整后的发生率差(每人年)。

Andersen-Gill 复发事件分析显示,两组的无不良反应概率曲线自队列起始后即逐渐分离,且在随后的多次献血过程中保持相对稳定(图 3)。与最短间隔≥180 d 组相比,最短间隔<180 d 组的无不良反应概率整体更高,提示其献血不良反应发生风险相对更低。经年龄、性别、地区和献血地点调整后,两组差异具有统计学意义(Cox-Andersen-Gill 模型, P<0.001)。



注:横坐标为进入队列后的献血次数。最短全血献血间隔<180 d 的献血者自首次短间隔献血时进入队列;最短间隔≥180 d 的献血者首次献血后进入队列。每次献血发生的不良反应均作为一次复发事件纳入分析。实线表示无不良反应概率估计值,阴影表示 95%置信区间。横轴下方列示各献血次数对应的在风险人数。P 值来源于采用 Andersen-Gill 计数过程形式的 Cox 比例风险模型,并调整年龄、性别、地区和献血地点。

图 3　根据献血者最短全血献血间隔绘制无不良反应概率的 Andersen-Gill 复发事件曲线

Figure 3　Andersen-Gill recurrent-event curves for adverse reaction-free probability according to the shortest whole blood donation interval

在根据协变量调整时发现(表 4):年龄每增加 1 岁,不良反应发生率约下降 9%(IRR=0.91, 95% CI 0.90~0.92);男性的不良反应发生率显著低于女性(IRR=0.70, 95% CI 0.63~0.77);在地区方面,深圳献血者的不良反应发生率略低于海南(IRR = 0.84, 95%CI 0.73~0.96);此外,与移动采血点相比,固定采血点的不良反应发生率更低(IRR=0.80, 95%CI 0.68~0.95)。

经协变量调整后,IRR 由粗分析的 1.17 升高至 1.28(表 4)。粗 IRR 与调整后 IRR 的差异提示,年龄、性别、地区及献血地点等因素对短间隔献血与不良反应之间的关联存在一定混杂影响。由于曾短间隔组平均年龄略高,而年龄与不良反应发生率呈负相关,未调整分析可能低估了短间隔组相对于未曾短间隔组的不良反应发生率比。

表 4 献血间隔及相关协变量与献血不良反应发生率的多因素负二项回归分析

Table 4 Multivariable negative binomial regression analysis of donation interval, related covariates, and the incidence rate of blood donation adverse reactions

	IRR (95% CI)	*P* 值
间隔 <180 d *vs* ≥180 d	1.28 (1.15~1.41)	1.3×10^{-6}
年龄	0.91 (0.90~0.92)	$<2\times10^{-16}$
男 *vs* 女	0.70 (0.63~0.77)	2.0×10^{-13}
深圳 *vs* 海南	0.84 (0.73~0.96)	7.8×10^{-3}
固定献血点 *vs* 移动献血点	0.80 (0.68~0.95)	7.8×10^{-3}

2.5 献血行为变化情况

2.5.1 年全血复献率

进入本研究的动态队列中,具有≥365 d 随访时间的献血者共 295 429 名,构成年全血复献率子分析集(表 5)。

表 5 年全血复献率(365 d 内至少 1 次再献全血)的组间比较

Table 5 Comparison of annual whole blood repeat donation rate between groups, defined as at least one subsequent whole blood donation within 365 days

	献血者(≥365 d)	年复献人数	年全血复献率(%)	调整后 OR	调整后 *P* 值
未曾短间隔组	210 249	38 451	18.3		
曾短间隔组	85 180	63 173	74.2	12.5 (12.3~12.7)	<0.001

曾短间隔组的年复献行为明显更为活跃,未曾短间隔组的年全血复献率为 18.3%(38 451/210 249),而短间隔组达到 74.2%(63 173/85 180)。未调整的 Logistic 回归显示,与未曾短间隔组相比,曾短间隔组献血者在 365 d 内至少再献一次全血的概率增加约 12.8 倍(粗 OR = 12.8,95% CI:12.6~13.1,*P*<0.001)。在进一步调整年龄、性别、省份及献血地点后,关联程度仅略有减弱,曾短间隔组的年复献概率仍是未曾短间隔组的约 12.5 倍(调整后 OR = 12.5,95% CI:12.3~12.7,*P*<0.001),提示较短献血间隔与年度复献行为之间存在稳定而强烈的正向关联,且不完全由年龄、性别或地区差异所解释。

2.5.2 年全血献血次数

未曾短间隔组累计随访 878 066 人年,共完成 669 556 次全血献血,年全血献血率为 0.76 次/人年;曾短间隔组累计随访 403 776 人年,共完成 623 192 次全血献血,年献血率为 1.54 次/人年(表 6)。

基于负二项回归模型,在调整年龄、性别、省份及采血地点后,与未曾短间隔的全血献血者相比,曾短间隔献全血的献血者年全血献血率约提高 1.98 倍(RR=1.98,95%CI 1.97~1.98,*P*<0.001),对应的绝对年献血率差约为 0.78 次/人年,即短间隔组每位献血者每年平均多献血约 0.8 次。

表 6 年全血献次数的组间比较

Table 6 Comparison of annual whole blood donation frequency between groups

	献血者	人年	总献全血次数	年全血献血次数	调整后 RR	调整后 *P* 值
未曾短间隔组	255 082	878 066	669 556	0.763		
曾短间隔组	119 993	403 776	623 192	1.54	1.98 (1.97~1.98)	<0.001

2.5.3 平均全血献血间隔

两组献血者的平均全血献血间隔存在显著差异。未曾短间隔组的平均全血献血间隔为 474.5 d(标准差 383.0 d);曾短间隔组的平均全血献血间隔为 216.6 d(标准差 174.0 d)(表 7)。

表 7 献血者的平均全血献血间隔的组间比较

Table 7 Comparison of mean whole blood donation interval between groups

	献血者	均值	标准差	线性回归系数	调整后 *P* 值
未曾短间隔组	255 082	474.5	383		
曾短间隔组	119 993	216.6	174	−239 (−242~−237)	<0.001

基于线性回归分析,在调整年龄、性别、省份及采血地点后,显示曾短间隔组献血者的平均全血间隔较未曾短间隔献血组缩短约 239 d(β=−239,95% CI:−242 至−237,*P*<0.001)。

2.5.4 年全血献血量(单位/人年)

随访期间,未曾短间隔组累计全血献血量为 1 114 760 单位,总人年为 878 066,人均年全血献血量为 1.27 单位/人年;曾短间隔组累计全血献血量为 1 126 366 单位,总人年为 403 776,人均年全血献血量为 2.79 单位/人年(表 8)。

表 8 献血者的年全血献血量的组间比较

Table 8 Comparison of annual whole blood donation volume between groups

	全血献血量	年全血献血量	绝对年献血量差(IRD)	调整后 RR	调整后 *P* 值
未曾短间隔组	1 114 760	1.27			
曾短间隔组	1 126 366	2.79	1.52	2.14 (2.13~2.15)	<0.001

在采用负二项回归模型并调整年龄、性别、省份和采血地点后,最短全血献血间隔<180 d 的献血者其人均年全血献血量约为标准间隔组的 2.14 倍(RR = 2.14,95%CI 2.13~2.15,*P*<0.001)。按

绝对量计算，曾短间隔组较未曾短间隔组的年全血献血量平均增加约 1.52 单位/人年，相当于每 100 人年额外增加约 152 单位的全血献血量。

3　讨论

本研究基于海南省血液中心和深圳市血液中心真实世界献血数据库，构建了琼深全血献血间隔期研究队列，共纳入 375 075 名重复全血献血者、累计 1 292 748 次全血献血，评估较短间隔期相关政策实施后，献血者较短间隔（≥3 个月且<6 个月，即<180 d）相对于≥6 个月的全血献血间隔对献血不良反应及献血行为的影响。本研究以负二项回归模型作为主要分析方法，估计较短全血献血间隔与献血不良反应发生率之间的关联，并计算调整后绝对发生率差；同时采用限制性立方样条和 Andersen-Gill 复发事件模型作为辅助分析。主要分析结果显示，曾短间隔组虽经调整后不良反应发生率略高于未曾短间隔组献血者，但调整后绝对发生率差及其 95%CI 上限未超过本研究预设的非劣效界值，提示在血站信息系统记录的献血不良反应这一安全结局范围内，较短全血献血间隔满足本研究预设的非劣效判定。辅助分析结果进一步提示，最短全血献血间隔与不良反应风险之间可能存在非线性关系，且能够进入并维持较短间隔献血模式的献血者可能具有较好的献血耐受性。与此同时，在本研究中曾短间隔组献血者表现出更高的年全血复献率、更多的年全血献血次数、更短的平均全血献血间隔以及更高的年全血献血量，提示在深圳和海南现行地方政策允许较短全血献血间隔的真实世界环境下，采纳较短间隔献血行为的献血者具有更高的献血活跃度和供血贡献。

为进一步从重复献血全过程的角度刻画不良反应的动态发生情况，本研究补充采用 Andersen-Gill 复发事件模型进行分析。结果显示，短间隔组维持无不良反应状态的概率较高，虽然该结果可能同时受献血者选择及献血耐受性差异影响，不能简单解释为缩短献血间隔本身可降低不良反应风险，但提示能够进入并维持短间隔献血模式的献血者本身可能具有较好的献血耐受性。既往研究表明：献血不良反应（如迷走神经反应）在首次献血者中更常见，而在重复献血者中发生率较低；同时，早期发生献血不良反应者后续回献率更低，且再次发生反应风险较高[11-15]。本研究观察到的上述现象与既往结果在方向上基本一致，提示能够持续参与重复献血，尤其是能够维持较短间隔献血模式的献血者，可能代表一类献血耐受性较好的自我筛选人群。

本研究结果与英国大型的随机对照试验 INTERVAL 研究的结论基本一致[16]。该研究共分析 45 024 名受试者，比较了男性按 8、10、12 周、女性按 12、14、16 周的不同间隔献血方案下献血者的献血安全性与献血行为变化情况，其试验中设定的最短献血间隔短于本研究所讨论的 3 个月下限。结果显示，进一步缩短全血献血间隔可显著增加献血次数和采血量，且未对献血者的生活质量、体力活动或认知功能（使用 SF-36v2 量表评估）造成明显不利影响。由此可见，在合理管理前提下，缩短全血献血间隔下限具有提升献血效率和增加血液供给的潜力。

然而，缩短献血间隔虽有助于增加供血总量，但并非越短越好。献血间隔期设计的核心问题为：在保障献血者与受血者安全的前提下，何种献血频率（frequency of donation）能够维持血液供应的安全、充足与可及[7]？从机制上看，献血不良反应和献血行为虽表现为个体层面的现象，但其深层基础涉及血液储备恢复、红细胞再生及营养平衡，尤其是铁代谢。苏玲玲等[17]对 123 名无偿献血者进行随访，结果显示多项血液学指标在献血后 3 个月内可恢复至献血前水平，提示 3 个月左右的献血间隔具有一定生理学依据。但另一方面，既往研究亦提示，过短的献血间隔可能导致铁储备耗竭、低血红蛋白暂缓献血及部分献血相关不适增加[16, 18-20]。INTERVAL 研究同样发现，更频繁的献血（男性低于 3 个月，女性低于 4 个月）可能会增加疲倦、呼吸困难、眩晕、腿部不适、低血红蛋白暂缓献血及铁缺乏的发生风险[16, 18-20]。

本研究存在若干局限性。第一，本研究为基于真实世界献血登记数据的回顾性观察性研究，短间隔献血行为并非随机分配，存在健康献血者效应和潜在的选择偏倚。本研究中对曾短间隔组的定义要求献血者必须存活至首次短间隔献血事件发生，这意味着该组个体在此之前可能已完成一次或多次较长间隔献血，且未因明显不适而终止献血行为，因此可能高估了短间隔献血的安全性。第二，受回顾性研究设计及数据来源限制，本研究未能收集献血者的血液学指标（如血细胞比容、铁蛋白、转铁蛋白等）进行纵向追踪，无法从生理机制层面评

估铁代谢及造血储备的变化,这在一定程度上限制了对短间隔献血长期安全性的深入探讨。第三,本研究仍可能存在残余混杂。体重是献血不良反应的重要相关因素之一,但受不同献血场景和历史登记方式限制,本研究中仅 121 221 名献血者具有可用于分析的数值型体重记录,其余 253 854 名献血者的体重相关字段仅记录为“合格”或缺乏准确数值。若将体重纳入主模型,将导致样本量大幅减少,并可能引入新的选择偏倚,因此本研究未在主分析中调整体重。此外,既往献血次数和既往献血不良反应史可能同时影响献血者进入短间隔献血状态的可能性及其后续不良反应风险,但由于研究数据来源于既有血站信息系统,无法完整追溯数据收集起始时间之前的累计献血经历和既往不良反应情况,故未能充分纳入模型校正。上述未测量或不完整测量因素可能影响短间隔献血与不良反应之间的关联。对于献血行为结局,虽然本研究已调整年龄、性别、省份及献血地点等可获得变量,但献血行为仍可能受到多种因素共同影响,包括献血者既往献血习惯、献血意愿、血站招募管理、献血提醒、团体献血组织、地方政策宣传及相关激励措施等。由于上述因素未能在既有血站信息系统中完整获取和量化,本研究献血行为结果仍可能受到残余混杂影响。第四,目前国内外尚缺乏针对全血献血间隔缩短后献血不良反应绝对风险增加幅度的公认非劣效界值。本研究采用基于既往中国全血献血者不良反应发生率的研究者预设界值,用于判断献血不良反应风险是否出现超过预设可接受范围的绝对增加。该界值并非来源于专门针对我国短间隔献血政策的临床专家共识或经验证的临床可接受风险边界,因此,本研究关于非劣效性的分析主要反映在该预设统计学界值下的比较结果,仍需结合不良反应严重程度、铁代谢及其他长期供者健康指标谨慎解释。第五,本研究的分组定义可能会稀释暴露效应的真实估计,因为部分献血者在入组后可能从短间隔献血(<180 d)转变为长间隔献血(≥180 d),而这种行为变化未被分析所用的统计模型完全捕捉。第六,本研究结局主要基于血站信息系统中记录的献血相关不良反应,可能对轻度、迟发或未被报告的反应存在低估,从而影响总体风险估计。

基于深圳和海南两地重复全血献血者真实世界数据,在血站信息系统记录的献血不良反应这一结局范围内,较短全血献血间隔组未观察到超过本研究预设界值的绝对风险增加,满足本研究预设的非劣效判定;同时,较短全血献血间隔行为与更高的献血者复献活跃度、年全血献血率及年全血献血量存在关联。综上,将全血献血间隔下限调整至 3 个月可能具有一定合理性。但鉴于本研究为观察性研究,且缺乏铁代谢、血红蛋白动态变化等长期供者健康指标,最短全血献血间隔设置为 3 个月的长期安全性仍需进一步研究验证。

利益冲突说明/Conflict of Interests

所有作者均声明不存在利益冲突。

伦理批准及知情同意/Ethics Approval and Patient/Donor Consent

本研究使用的数据均为去标识化/匿名化处理的数据。研究经中国医学科学院输血研究所伦理审查委员会审查批准(审批号:No. 2025011),并同意免除知情同意。

作者贡献/Authors' Contribution

胡雨薇:方法设计、数据收集、分析与论文撰写;李玲:研究方案策划与确立、项目协调与推进、论文修改;李长平:数据分析方案设计,统计学指导;陈依航:研究方案设计初稿;朱考考:海南省献血数据整理、研究方案修改建议;王林:海南省献血数据整理;伍立桃:深圳市献血数据整理、研究方案修改建议;黄力勤:深圳市献血数据整理;王陈赢:数据清洗、论文修改;何流:论文校对;宁理:深圳市献血相关数据统筹、整理与提供;刘忠:研究整体构思与设计、论文审核。

[参考文献]

[1] YU X, WANG Z, SHEN Y, et al. Population-based projections of blood supply and demand, China, 2017-2036[J]. Bull World Health Organ, 2010, 98(1):10-18.

[2] WITTOCK N, HUSTINX L, BRACKE P, et al. Who donates? Cross-country and periodical variation in blood donor demographics in Europe between 1994 and 2014 [J]. Transfusion, 2017, 57(11):2619-2628.

[3] JOINT UNITED KINGDOM BLOOD TRANSFUSION AND TISSUE TRANSPLANTATION SERVICES PROFESSIONAL ADVISORY COMMITTEE. Whole Blood and Components Donor Selection Guidelines[EB/OL]. [2026-09-06]. https://www.jpac.org.uk/guidelines/wb/.

[4] GOLDMAN M, MAGNUSSEN K, GORLIN J, et al. International Forum regarding practices related to donor haemoglobin and iron[J]. Vox Sang, 2016, 111(4):449-455.

[5] KARP J K, KING K E. International variation in volun-

teer whole blood donor eligibility criteria[J]. Transfusion, 2010, 50(2):507-513.

[6] COHN C S, BOCQUET C. Updates to Association for the Advancement of Blood and Biotherapies Standards for blood banks and transfusion services, 34th edition[J]. Transfusion, 2024, 64(9):1628-1632.

[7] WORLDHEALTHORGNIZATION W H. Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation[M]. Geneva: World Health Organization, 2012.

[8] VON ELM E, ALTMAN D G, EGGER M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies[J]. Lancet, 2007, 370(9596):1453-1457.

[9] 杨俊鸿, 陈敏, 何涛, 等. 我国全血献血者献血不良反应发生率 Meta 分析[J]. 中国输血杂志, 2021, 34(4):376-381.
YANG J H, CHEN M, HE T, et al. Incidence of adverse reactions to whole blood donation in China: a Meta-analysis[J]. Chin J Blood Transfusion, 2021, 34(4):376-381.

[10] VANDENBROUCKE J P, VON ELM E, ALTMAN D G, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration[J]. Epidemiology, 2007, 18(6):805-835.

[11] GILLET P, RAPAILLE A, BENOÎT A, et al. First-time whole blood donation: A critical step for donor safety and retention on first three donations[J]. Transfus Clin Biol, 2015, 22(5-6):312-317.

[12] LI J, YANG J, YANG Q, et al. Stratified analysis of risk factors affecting vasovagal reactions in first-time whole blood donors: A regional multi-center donor hemovigilance data study[J]. Transfus Clin Biol, 2024, 31(4):237-243.

[13] YANG J, ZHU W, XIE D, et al. Profile and risk factors of blood donors who experienced adverse reactions: a cross-sectional study on donor hemovigilance data reported to the national network from 2020 to 2022 in China[J]. Front Public Health, 2025, 13:1567370.

[14] 赵沛喆, 李玲, 周源, 等. 献血相关血管迷走神经反应的研究进展[J]. 中国输血杂志, 2021, 34(9):1055-1060.
ZHAO P Z, LI L, ZHOU Y, et al. Research progresses in donation related vasovagal reaction[J]. Chin J Blood Transfusion, 2021, 34(9):1055-1060.

[15] ZHAO P, DONG D, DONG R, et al. Development and validation of a nomogram for predicting the risk of vasovagal reactions after plasma donation[J]. Journal of Clinical Apheresis, 2023, 38(5):622-631.

[16] MOORE C, BOLTON T, WALKER M, et al. Recruitment and representativeness of blood donors in the INTERVAL randomised trial assessing varying inter-donation intervals[J]. Trials, 2016, 17(1):458.

[17] 苏玲玲, 陈镇奇, 翁妙卿, 等. 无偿献血的限量及安全间隔期的研究[J]. 临床输血与检验, 2007, 9(4):302-304.
SU L L, CHEN Z Q, WENG M Q, et al. Research to the satisfying blood donating volume and safe interval[J]. J Clin Transfus Lab Med, 2007, 9(4):302-304.

[18] BAART A M, VAN DEN HURK K, DE KORT W L A M. Minimum donation intervals should be reconsidered to decrease low hemoglobin deferral in whole blood donors: an observational study[J]. Transfusion, 2015, 55(11):2641-2644.

[19] GANDHI M J, DUFFY K, BENIKE M, et al. Effect of increasing hemoglobin cutoff in male donors and increasing interdonation interval in whole blood donors at a hospital-based blood donor center[J]. Transfusion, 2012, 52(9):1880-1888.

[20] SPENCER B R, JOHNSON B, WRIGHT D J, et al. Potential impact on blood availability and donor iron status of changes to donor hemoglobin cutoff and interdonation intervals[J]. Transfusion, 2016, 56(8):1994-2004.

(2026-07-06 收稿, 09-07 修回, 09-15 接收)

本文编辑: 李宜博