

献血人群铁缺乏影响因素及干预措施的研究进展

王雪珩¹ 邱艳² 郑鸿尘¹ 薛恩慈¹ 王斯悦¹ 王梦莹¹ 吴涛¹

¹北京大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系,北京 100191;²北京市红十字血液中心,北京 100088

通信作者:吴涛,Email:twu@bjmu.edu.cn

【摘要】 献血者长期重复献血可能导致铁元素的流失和缺乏。流行病学研究表明,长期重复献血者发生铁缺乏与献血频率、人口学因素及遗传学因素间可能存在关联。本文综述了献血者铁缺乏的病因学及干预措施的研究进展,以期为我国无偿献血者健康管理提供科学依据。

【关键词】 铁缺乏; 重复献血者; 献血频率; 影响因素

基金项目: 中国博士后科学基金(BX2021021)

Progress in research of risk factors of iron deficiency and intervention in blood donors

Wang Xueheng¹, Qiu Yan², Zheng Hongchen¹, Xue Enci¹, Wang Siyue¹, Wang Mengying¹, Wu Tao¹

¹Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; ²Beijing Red Cross Blood Center, Beijing 100088, China

Corresponding author: Wu Tao, Email: twu@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Long-term repeated regular blood donation may result in the loss and deficiency of iron. Epidemiological studies have indicated that blood donation frequency, demographical characteristics, and genetic factors are associated with iron deficiency. Our review summarizes the progress in research of etiology of iron deficiency in blood donors and intervention measures to provide evidence for the health management of non-remunerated blood donors in China.

【Key words】 Iron deficiency; Frequent donor; Donation frequency; Risk factor

Fund program: China Postdoctoral Science Foundation (BX2021021)

献血者招募和保留是保障临床供血的基础工作。预防献血不良反应是献血者健康管理和维持稳定的无偿献血人群的重要手段^[1]。铁元素流失和铁缺乏(iron deficiency, ID)问题是重要的献血不良反应之一^[2]。既往研究显示约有25%~35%的献血者发生临床或亚临床状态的ID^[3-4]。其造成的眩晕、乏力感是妨碍献血者维持长期献血的首要因素^[5]。本文旨在通过综述献血者ID的研究现状,总结ID的影响因素及其干预措施,将为献血者的健康管理、保留提供重要信息。

一、献血者ID的研究现状

铁是人体的必须元素之一,参与血红蛋白的合成,是机体氧运输的基础。正常成年男性^[6]机体总铁含量(total

body iron, TBI)约为50 mg/kg(约4 000 mg),女性约为40 mg/kg(约2 500 mg)。体内约70%~80%的铁在红细胞内与血红蛋白所结合,约10%的铁参与其他细胞生理活动,如与转铁蛋白结合、与酶类或细胞色素相结合等。对于铁含量充足的个体,还有20%的铁以贮存性铁的形式存在,例如铁蛋白等,其主要用于红细胞生成或其他代谢过程。正常男性体内约有881 mg的贮存铁,≥50岁的女性其体内约有591 mg的贮存铁,而对于18~50岁的女性首次献血者其体内仅有约411 mg的贮存铁^[6]。然而无偿献血者每次献血都会丢失约250 mg的铁^[6-7],由于贮存铁和铁吸收含量有限,无偿献血人群尤其是长期固定重复献血人群ID的发病率更高。ID是指机体TBI降低,包括铁减少期,红细胞生成缺

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20201128-01358

收稿日期 2020-11-28 本文编辑 李银鸽

引用格式:王雪珩,邱艳,郑鸿尘,等.献血人群铁缺乏影响因素及干预措施的研究进展[J].中华流行病学杂志,2022,43(3):440-444. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20201128-01358.

Wang XH, Qiu Y, Zheng HC, et al. Progress in research of risk factors of iron deficiency and intervention in blood donors [J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(3):440-444. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20201128-01358.



铁期 (iron-deficient erythropoiesis, IDE) 和缺铁性贫血期 (iron deficiency anemia, IDA) 三个阶段^[7]。在临床上,常用血清铁 (serum iron, SI)、总铁结合力 (total iron binding capacity, TIBC)、转铁蛋白饱和度 (transferrin saturation, TS)、血清铁蛋白 (serum ferritin, SF)、血清转铁蛋白 (serum transferrin) 及血清可溶性铁蛋白受体 (serum soluble transferrin receptor, sTfR) 等指标来评价血液中的 TBI 及储存量水平^[6-8]。一般认为 SF<20 μg/L 提示体内铁贮存量衰竭, <15 μg/L 提示 ID, <12 μg/L 提示 IDA^[8]。

ID 对人体健康有严重危害, 不仅会出现疲惫感^[9-11]、运动能力受损^[12-16], 甚至出现认知能力下降^[17]、不良妊娠结局^[18]、异食癖^[19]及感觉神经性听力受损^[20]等。因此, 近年来 ID 成为献血者健康管理的一个重要内容和热点。

由于判断 ID 的标准和纳入研究的人群不同, 既往不同研究发现长期重复献血者中 ID 的患病率处于 13%~65%, 不同研究的 ID 判断标准总结见表 1。美国一项 2 425 名献血者的研究表明, 约有 27.1% 的女性长期重复献血者和 16.4% 的男性长期重复献血者的 SF 含量 <12 μg/L^[21]。丹麦一项 14 737 名献血者的研究中, 在确定 SF 含量 <15 μg/L 即为发生 ID 的标准基础上, 发现 9% 的男性长期重复献血者 SF 含量低于该标准, 而绝经前后女性长期重复献血者出现 ID 的比例分别为 38.7% 和 21.7%^[22]。加拿大最近一项纳入全国 12 595 名献血者的研究, 确定 SF 含量 <25 μg/L 即为 ID, 结果男性和女性长期重复献血者出现 ID 比例分别高达 41.6% 和 65.1%^[23]。由于一些发达国家人口老龄化, 导致献血人群年龄结构日趋变老, 因此, 招募年轻无偿献血者成为目前献血者招募的重要目的。美国数据显示在高校招募献血者已成为扩大献血人群的一个主要渠道。美国约 15% 的血液来自青年^[24], 部分非结论性的研究表明若此时出现 ID 可能会对其神经系统造成一定的负面影响^[25]。

表 1 不同国家及研究中铁缺乏纳入标准

国家	研究名称/国家标准	铁缺乏纳入标准
美国 ^[21]	RISE study	SF<12 μg/L
丹麦 ^[22]	Danish Blood Donor Study	SF<15 μg/L
加拿大 ^[23]	Canadian Blood Donor	SF<25 μg/L
中国 ^[26]	《献血者健康检查要求》	SF≤12 μg/L

注: SF: 血清铁蛋白

二、献血者 ID 的影响因素

1. 献血频率: 在指定的 12 个月内完成捐献血液的次数。目前不同国家和地区执行的重复献血间隔一般在 8 周至 6 个月不等。国际上献血者一次捐献的全血量一般为 400~500 ml, 约为体内红细胞总量的 10%, 丢失的铁元素可达 200~250 mg^[8]。因此目前认为高频率献血是导致出现 ID 的重要影响因素之一。英国一项研究对 20 757 名献血者进行长达 4 年的观察后发现, 连续定期献血的献血者, 在后 2 年内更易出现血红蛋白浓度和 SF 的降低。在前 2 年内有过 10 次以上献血经历的长期重复献血者 SF≤12 μg/L 的概

率为初次献血者的 19 倍^[27-28]。献血行为的剂量-反应关系提示 1 年内献血 2 次与 1 年内未献血相比 SF 水平偏低, 处于亚临床贫血状态的比例增高^[28]。另有研究指出, 若 2 次献血间隔 >14 周与 <14 周的献血间隔相比, SF 降低的可能性会有所下调^[6, 29]。

2. 人口学因素: 不同性别、年龄的献血者, 其 ID 的发生率也存在差异。多项研究表明女性献血者出现 ID 的发生率显著高于男性献血者。美国的一项研究发现, 献血人群中约 1/2 男性、2/3 女性都存在 ID^[21]。另一项 715 000 名献血者的研究还发现, 因血红蛋白含量降低而导致延期献血的比例与女性献血者的相关性高于男性 11 倍^[30]。英国一项针对 45 000 名献血者的数据显示, 有 35%~75% 的延期献血是由于低血红蛋白含量^[31]。在献血间隔相似的情况下, 女性献血者由于血红蛋白含量降低而出现延期献血的情况高于男性献血者。例如对于献血间隔为 12 周的献血者而言, 男性发生因血红蛋白含量降低而延期献血的比例为 12%, 而女性出现相同情况的比例则为 31%^[17]。瑞士的数据统计显示, 瑞典女性献血者中 30%~40% 存在 ID 问题, 其中 21% 的初次献血者 SF<30 μg/L。在荷兰初次献血者中有 27% 的女性的 SF<30 μg/L, 而只有 1.7% 的男性的 SF<30 μg/L^[3]。既往报道也显示育龄妇女献血者是 ID 症的易感人群。美国一项 2 425 名献血者的研究指出^[4], 女性长期重复献血者出现 TBI 减少和发生 IDE 所占的比例分别为 27% 和 62%, 而这一症状在男性献血者中所占比例分别为 18% 和 47%。由此可见, 女性献血者较男性出现 ID 症的频率更高。

关于年龄对 ID 影响的研究发现, 绝经前女性献血者较绝经期女性献血者, 年轻女性 SF 降低的可能性是前者的 3~7 倍, 出现此状况的原因可能是由于育龄妇女的月经、妊娠等因素造成^[6]。由此可见, 性别及女性的年龄变化可能也是造成献血者 ID 症出现的影响因素。考虑到相关影响, 我国《献血者健康检查要求》提倡的献血年龄为 18~55 周岁^[26]; 对于既往无献血反应、符合健康检查要求的多次献血者主动要求再次献血的, 可将其年龄延至 60 岁。且规定中指出妇女月经期及其前后 3 d、妊娠期及流产未滿 6 个月、分娩及哺乳期未滿 1 年者应暂缓献血。北京市对 2013~2019 年的无偿献血人群的人口学特征进行分析后发现男性献血者占比远高于女性^[32], 另外还发现 18~25 岁无偿献血人群占比呈逐年下降趋势, 而 36~45 岁和 >46 岁的无偿献血人群占比呈逐年上升趋势。而这种趋势与我国其他省份发现的变化趋势相一致。浙江省对 2006~2015 年无偿献血人群的人口学特征进行描述后发现无偿献血人群的年龄主要为 18~45 岁^[33], 而男女性别比例为 1.4:1, 其重复献血者的比例约为 30.8%, 且主要年龄分布为 26~45 岁。我国现有的这种趋势提示已经考虑到了女性无偿献血者受到月经期、妊娠期等特殊情况的影响, 但大部分无偿献血者及重复献血者仍较年轻, 可考虑增加对其献血后可能出现 ID 的情况关注, 并可提出相关政策指导。

3. 遗传学因素: 既往的多项研究发现某些长期献血者

并不发生 ID, 而有些献血者初次献血即发生 ID, 而仅凭献血频率、性别、年龄及营养状况等因素无法解释其发病风险的差异, 因此遗传背景也可能是人体 TBI 差异及 ID 易感性的重要影响因素^[34-36]。1996 年, Feder 等^[37]发现 HFE 基因突变与遗传性血色素沉着病间的关系。HFE 基因参与调节肝脏内铁调素的形成, 而 HFE 基因的多态性会导致胃肠道铁吸收增加, 多余铁在体内沉积, 进而使得体内铁储存量较正常人显著增高^[37]。其中, HFE 基因最常见的两种多态性为 C282Y 和 H63D, Whitfield 等^[38]为了获得 HFE 基因相关的总遗传效应, 其选择对 1 233 名澳大利亚双生子对进行研究。该研究发现, HFE 基因的 C282Y 和 H63D 两种多态性与 TS 间存在关联, 由此提示 HFE 的基因多态性与铁代谢水平间存在重要联系。而 Benyamin 等^[39]在 2009 年对 459 名欧洲裔女性同卵双生子对开展的全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 中, 也再次验证了 HFE 基因的 C282Y 多态性 (rs1800562, $P=1.1 \times 10^{-10}$) 与 TS 间的关联。除上述结果外, 其在该项 GWAS 研究中还发现 TF 基因的 rs3811647 ($P=3 \times 10^{-15}$)、rs1799852 ($P=4.7 \times 10^{-6}$) 以及 rs2280673 ($P=2.3 \times 10^{-4}$) 位点均与 TS 相关。而后 Benyamin 等^[39]还对来自 150 个欧洲家系的 411 对双生子进行了 GWAS 分析, 发现 TF 基因的 rs1830084 位点与 ST 间也存在关联 ($P=1 \times 10^{-9}$)。上述 GWAS 研究结果提示 TF 和 HFE 基因上的单核苷酸多态性 (SNP) 位点或可解释约 40% 的 ST 的遗传变异, 并提示遗传因素在铁代谢过程中的重要作用。而后, Benyamin 等^[40]再次纳入来自澳大利亚双生子家系中的 2 516 名青少年和 2 302 名成年人开展了一项新的 GWAS 研究, 该项研究不仅对上述结果进行了验证, 还新发现调节铁调素抑制因子的 TMPRSS6 基因对 rs855791 位点与 SI ($P=1.5 \times 10^{-20}$) 及 TS ($P=2.2 \times 10^{-23}$) 指标间的关联性。该研究中发现 TMPRSS6 基因功能的损失会上调铁调素的表达, 从而会导致出现 ID 甚至出现 IDA, 提示 TMPRSS6 基因或在 ID 发生过程中发挥重要作用。而后 McLaren 等^[41]利用来自 HEIRS 队列的白种人和高加索人也开展了一项 GWAS 研究, 该研

究纳入了 SF $\leq 12 \mu\text{g/L}$ 的 336 名病例和 343 名对照, 研究发现染色体 2p14 上的 rs2698530 位点、7p21 上的 rs7787204 位点、22q11 上的 rs987710 位点、TF 基因上的 rs3811647 位点以及 HFE 基因上的 C282Y 多态性与铁代谢的多个指标存在关联 ($P < 1.51 \times 10^{-7}$), 其中 TF 基因的 rs3811647 位点以及 HFE 基因的 C282Y 多态性还在 VA 人群中得到了进一步的验证。除此之外, Pichler 等^[42]在对两项既往 GWAS 研究进行 Meta 分析后发现位于 TFR2 基因上的 rs7385804 位点与 SI 相关, 并且该结果在另外三个独立队列人群中得到进一步验证。该研究发现 TFR2 基因可通过活化铁调素对体内的铁水平进行调节, 进而在体内铁代谢过程中发挥重要作用。

综上所述, 既往 GWAS 研究显示 HFE、TMPRSS6、TF、TFR2 基因可能是影响体内铁浓度的重要候选基因, 也由此进一步提示遗传因素在 ID 过程中发挥的重要作用。目前有关 ID 的 GWAS 结果见表 2。

三、无偿献血者 ID 的干预措施与健康管理

目前多项研究表明长期重复献血者发生 ID 较为普遍。有随机对照研究显示: 适宜的铁剂补充干预措施可有效改善长期重复献血者 ID 的健康状况^[43-46]。对于献血者, 尤其是长期重复献血者、育龄女性献血者, 应在其献血后进行适量的铁剂补充^[7], 既可改善其献血后的 SI 水平及预防血红蛋白含量下降, 也可以有效缓解献血后 ID 的症状。一项来自美国的研究显示, 献血后及时补充铁元素的献血者其血红蛋白水平恢复正常的时间较未补充铁元素的献血者缩短了近 80%, 并且其铁储存水平的恢复时间也缩短了近一半^[43]。另有一项随机对照研究向试验组的长期重复献血者提供 19 mg、28 mg 的铁补充剂, 向对照组提供安慰剂。该研究发现实验组的 SF 水平及血红蛋白水平高于对照组, 有效缓解了 ID 的症状^[43]。

然而, 铁剂补充策略并不适用于所有长期重复献血者。对于具有遗传易感性的长期重复献血者, 例如上文提到的 HFE、TMPRSS6、TF、TFR2 等基因易发生突变的长期重复献血者, 由于其体内有关铁代谢的基因发生突变, 导致其体内

表 2 铁缺乏主要全基因组关联研究的设计与结果

年份	纳入研究	研究类型	样本量	研究人群	SNP(最小等位基因)	染色体位置/基因	OR 值
2009 ^[39]	Australian Nuclear Families	双胞胎研究	676	欧洲裔	rs1830084(A)	TF	-
2009 ^[39]	Australian Nuclear Families	双胞胎研究	459 ^a	欧洲裔	rs3811647(A) rs1799852(A) rs2280673(A) rs1800562(A)	TF HFE	-
2009 ^[40]	Australian Twin Families	家系研究	4 818	欧洲裔	rs855791(T) rs1800562(A) rs3811647(A)	TMPRSS6 HFE TF	-
2011 ^[41]	Hemochromatosis and Iron Overload Screening	病例/对照研究 铁缺乏: SF $\leq 12 \mu\text{g/L}$	336/343 ^b	欧洲裔	rs2698530(C) rs3811647(A) rs1800562(A) rs7787204(G) rs987710(G)	chr.2p14 TF HFE chr.7p21 chr.22q11	1.40 1.08 0.89 1.86 0.60

注: ^a同胞对数量; ^b病例/对照; SF: 血清铁蛋白; SNP: 单核苷酸多态性

铁代谢平衡被打破,因此铁剂补充只会增加其体内铁代谢负担,使其出现更严重的后果,所以长期重复献血者 ID 易感基因的监测,是对献血者制定个性化的健康管理的依据和策略^[6,35,37]。

由于口服铁剂会导致部分献血者出现用药不良反应,因此,除上述干预措施外,有些国家和地区还采取了延长献血间隔时间,及时监测告知献血者有关其体内铁代谢水平的检测结果,积极地进行有关 ID 严重性宣讲教育等措施,相关措施可有效缓解 ID 现象的发生^[43,45]。目前,美国血库协会在其现行的血库及输血服务指南中指出献血机构需要给予无偿献血者特定的阅读及宣传材料以让其意识到献血后可能出现的 ID 的风险^[47]。并且美国血库协会为应对 ID 而作出了相关的报告,其指出各血液机构应对可能出现 ID 的人群采取相应的干预措施。首先献血机构应对无偿献血者进行全面的宣传教育以让无偿献血者意识到铁剂补充的重要性,另外可对不同年龄阶段的无偿献血人群进行适宜的铁剂补充,并可以适当延长其献血间隔或减少每年的献血次数,并且在实施相关干预措施后应对无偿献血人群进行体内铁水平的监测。欧洲血液服务联盟的献血者管理手册中建议因低血红蛋白水平出现献血延期的无偿献血者应进行铁剂补充^[48],并及时监测血液内铁的水平。目前我国仍没有相应的无偿献血者出现 ID 的相关指南,为此应对无偿献血者设定更为细致的管理指南以更好的关爱和保护我国的无偿献血者。

四、讨论与展望

献血者出现 ID 受到多种因素的影响,遗传背景也会造成不同献血者 ID 易感性的差异。如何确定恰当的献血间隔,为献血者提供个体化铁剂补充策略支持尚需进一步研究。目前发达国家比较关注长期重复献血者的 ID 问题,而我国有关献血人群健康管理及 ID 的相关研究则处于起步阶段。因此,关注我国无偿献血者的健康状况、针对其铁储量水平开展调查,探索献血间隔、遗传易感性、铁剂补充等对铁水平的影响,将为阐明该群体 ID 的影响因素提供依据,为制定合理的个性化铁剂补充策略提供研究基础,进而为献血者招募和保留、开展有效的献血者健康管理提供科学依据,对我国无偿献血队伍的稳定发展具有重要意义。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Dongen AV. Easy come, easy go. Retention of blood donors [J]. *Transfus Med*, 2015, 25(4): 227-233. DOI: 10.1111/tme.12249.
- [2] Amrein K, Valentin A, Lanzer G, et al. Adverse events and safety issues in blood donation—a comprehensive review [J]. *Blood Rev*, 2012, 26(1): 33-42. DOI: 10.1016/j.blre.2011.09.003.
- [3] Baart AM, van Noord PAH, Vergouwe Y, et al. High prevalence of subclinical iron deficiency in whole blood donors not deferred for low hemoglobin [J]. *Transfusion*, 2013, 53(8): 1670-1677. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03956.x.
- [4] Cable RG, Glynn SA, Kiss JE, et al. Iron deficiency in blood donors: the REDS- II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study [J]. *Transfusion*, 2012, 52(4): 702-711. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03401.x.
- [5] Inaba S, Takanashi M, Matsuzaki K, et al. Analysis of a questionnaire on adverse reactions to blood donation in Japan [J]. *Transfus Apher Sci*, 2013, 48(1): 21-34. DOI: 10.1016/j.transci.2012.07.012.
- [6] Kiss JE, Vassallo RR. How do we manage iron deficiency after blood donation? [J]. *Br J Haematol*, 2018, 181(5): 590-603. DOI: 10.1111/bjh.15136.
- [7] 马维娟, 王同显, 马保凤. 献血相关性铁缺乏及其应对策略 [J]. *中国输血杂志*, 2017, 30(11): 1307-1311. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2017.11.031.
- [8] Ma WJ, Wang TX, Ma BF. Donation-induced iron deficiency and its solutions [J]. *Chin J Blood Transfus*, 2017, 30(11): 1307-1311. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2017.11.031.
- [9] Brittenham GM. Iron deficiency in whole blood donors [J]. *Transfusion*, 2011, 51(3): 458-461. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03062.x.
- [10] Verdon F, Burnand B, Stubi CLF, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial [J]. *BMJ*, 2003, 326(7399): 1124. DOI: 10.1136/bmj.326.7399.1124.
- [11] Krayenbuehl PA, Battegay E, Breymann C, et al. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration [J]. *Blood*, 2011, 118(12): 3222-3227. DOI: 10.1182/blood-2011-04-346304.
- [12] Vaucher P, Druais PL, Waldvogel S, et al. Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial [J]. *CMAJ*, 2012, 184(11): 1247-1254. DOI: 10.1503/cmaj.110950.
- [13] van Remoortel H, de Buck E, Compernelle V, et al. The effect of a standard whole blood donation on oxygen uptake and exercise capacity: a systematic review and meta-analysis [J]. *Transfusion*, 2017, 57(2): 451-462. DOI: 10.1111/trf.13893.
- [14] Brownlie IVT, Utermohlen V, Hinton PS, et al. Marginal iron deficiency without anemia impairs aerobic adaptation among previously untrained women [J]. *Am J Clin Nutr*, 2002, 75(4): 734-742. DOI: 10.1093/ajcn/75.4.734.
- [15] Brownlie IVT, Utermohlen V, Hinton PS, et al. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women [J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 79(3): 437-443. DOI: 10.1093/ajcn/79.3.437.
- [16] Brutsaert TD, Hernandez-Cordero S, Rivera J, et al. Iron supplementation improves progressive fatigue resistance during dynamic knee extensor exercise in iron-depleted, nonanemic women [J]. *Am J Clin Nutr*, 2003, 77(2): 441-448. DOI: 10.1093/ajcn/77.2.441.
- [17] Hinton PS, Sinclair LM. Iron supplementation maintains ventilatory threshold and improves energetic efficiency in iron-deficient nonanemic athletes [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2007, 61(1): 30-39. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602479.
- [18] Di Angelantonio E, Thompson SG, Kaptoge S, et al. Efficiency and safety of varying the frequency of whole blood donation (INTERVAL): a randomised trial of 45 000 donors [J]. *Lancet*, 2017, 390(10110): 2360-2371. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31928-1.
- [19] Germain M, Delage G, Robillard P, et al. The association between frequency of blood donation and the occurrence of low birthweight, preterm delivery, and stillbirth: a retrospective cohort study [J]. *Transfusion*, 2016, 56(11):

- 2760-2767. DOI:10.1111/trf.13762.
- [19] Bryant BJ, Yau YY, Arceo SM, et al. Ascertainment of iron deficiency and depletion in blood donors through screening questions for pica and restless legs syndrome [J]. *Transfusion*, 2013, 53(8): 1637-1644. DOI: 10.1111/trf.12061.
- [20] Chung SD, Chen PY, Lin HC, et al. Sudden sensorineural hearing loss associated with iron-deficiency anemia: a population-based study[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 140(5):417-422. DOI:10.1001/jamaoto.2014.75.
- [21] Cable RG, Glynn SA, Kiss JE, et al. Iron deficiency in blood donors: analysis of enrollment data from the REDS- II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study[J]. *Transfusion*, 2011, 51(3): 511-522. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02865.x.
- [22] Rigas AS, Sørensen CJ, Pedersen OB, et al. Predictors of iron levels in 14 737 Danish blood donors: results from the Danish Blood Donor Study[J]. *Transfusion*, 2014, 54(3 pt 2):789-796. DOI:10.1111/trf.12518.
- [23] Goldman M, Uzicanin S, Osmond L, et al. A large national study of ferritin testing in Canadian blood donors[J]. *Transfusion*, 2017, 57(3):564-570. DOI:10.1111/trf.13956.
- [24] Spencer BR. Iron depletion in adult and teenage blood donors: prevalence, clinical impact, and options for mitigation[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2019, 33(5): 781-796. DOI:10.1016/j.hoc.2019.05.004.
- [25] Goldman M, Steele WR, Di Angelantonio E, et al. Comparison of donor and general population demographics over time: a BEST Collaborative group study[J]. *Transfusion*, 2017, 57(10): 2469-2476. DOI: 10.1111/trf.14307.
- [26] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. GB 18467-2011 献血者健康检查要求[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
General Administration of Quality Supervision, Inspection and Quarantine of the People's Republic of China, China National Standardization Administration. GB 18467-2011 Whole blood and component donor selection requirements[S]. Beijing: China Standards Press, 2012.
- [27] Devine DV. Ironing out frequent blood donation[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(10): e492-493. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30162-0.
- [28] Kaptoge S, Di Angelantonio E, Moore C, et al. Longer-term efficiency and safety of increasing the frequency of whole blood donation (INTERVAL): extension study of a randomised trial of 20 757 blood donors[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(10): e510-520. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30106-1.
- [29] Mast AE, Schlumpf KS, Wright DJ, et al. Demographic correlates of low hemoglobin deferral among prospective whole blood donors[J]. *Transfusion*, 2010, 50(8): 1794-1802. DOI:10.1111/j.1537-2995.2010.02649.x.
- [30] Mast AE. Low hemoglobin deferral in blood donors[J]. *Transf Med Rev*, 2014, 28(1): 18-22. DOI: 10.1016/j.tmr.2013.11.001.
- [31] Mozaheb Z, Khayami M, Sayadpoor D. Iron balance in regular blood donors[J]. *Transf Med Hemother*, 2011, 38(3):190-194. DOI:10.1159/000328812.
- [32] 江峰, 陈霄, 高颂明. 2013-2019年北京地区无偿献血人群人口学特征变化趋势[J]. *北京医学*, 2020, 42(8):767-769. DOI:10.15932/j.0253-9713.2020.08.017.
Jiang F, Chen X, Gao SM. Demographic characteristics of blood donors in Beijing during 2013-2019[J]. *Beijing Med J*, 2020, 42(8):767-769. DOI:10.15932/j.0253-9713.2020.08.017.
- [33] 王翠娥, 潘凌凌, 郑茵红, 等. 浙江省无偿献血人群人口学特征分析[J]. *预防医学*, 2018, 30(3): 244-247. DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2018.03.007.
Wang CE, Pan LL, Zheng YH, et al. Demographic characteristics of voluntary blood donors in Zhejiang province[J]. *Prev Med*, 2018, 30(3): 244-247. DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2018.03.007.
- [34] Uijterschout L, Vloemans J, Vos R, et al. Prevalence and risk factors of iron deficiency in healthy young children in the southwestern Netherlands[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 58(2): 193-198. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000216.
- [35] Sørensen E, Rigas AS, Thørner LW, et al. Genetic factors influencing ferritin levels in 14 126 blood donors: results from the Danish Blood Donor Study[J]. *Transfusion*, 2016, 56(3):622-627. DOI:10.1111/trf.13397.
- [36] Mast AE, Langer JC, Guo YL, et al. Genetic and behavioral modification of hemoglobin and iron status among first-time and high-intensity blood donors[J]. *Transfusion*, 2020, 60(4):747-758. DOI:10.1111/trf.15743.
- [37] Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis[J]. *Nat Genet*, 1996, 13(4):399-408.
- [38] Whitfield JB, Cullen LM, Jazwinska EC, et al. Effects of *HFE C282Y* and *H63D* polymorphisms and polygenic background on iron stores in a large community sample of Twins[J]. *Am J Hum Genet*, 2000, 66(4): 1246-1258. DOI:10.1086/302862.
- [39] Benyamin B, McRae AF, Zhu G, et al. Variants in *TF* and *HFE* explain ~ 40% of genetic variation in serum-transferrin levels[J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 84(1):60-65. DOI:10.1016/j.ajhg.2008.11.011.
- [40] Benyamin B, Ferreira MAR, Willemsen G, et al. Common variants in *TMPRSS6* are associated with iron status and erythrocyte volume[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(11): 1173-1175. DOI:10.1038/ng.456.
- [41] McLaren CE, Garner CP, Constantine CC, et al. Genome-wide association study identifies genetic loci associated with iron deficiency[J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17390. DOI:10.1371/journal.pone.0017390.
- [42] Pichler I, Minelli C, Sanna S, et al. Identification of a common variant in the *TFR2* gene implicated in the physiological regulation of serum iron levels[J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(6):1232-1240. DOI:10.1093/hmg/ddq552.
- [43] Kiss JE, Brambilla D, Glynn SA, et al. Oral iron supplementation after blood donation: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 313(6): 575-583. DOI: 10.1001/jama.2015.119.
- [44] Daru J, Cooper NAM, Khan KS. Systematic review of randomized trials of the effect of iron supplementation on iron stores and oxygen carrying capacity in pregnancy[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2016, 95(3): 270-279. DOI: 10.1111/aogs.12812.
- [45] Mast AE, Bialkowski W, Bryant BJ, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of education and iron supplementation for mitigation of iron deficiency in regular blood donors[J]. *Transfusion*, 2016, 56(6 pt 2): 1588-1597. DOI:10.1111/trf.13469.
- [46] Spencer BAO, Guo YL, Cable RG, et al. Iron status and risk factors for iron depletion in a racially/ethnically diverse blood donor population[J]. *Transfusion*, 2019, 59(10): 3146-3156. DOI:10.1111/trf.15448.
- [47] American Association of Blood Banks. Committee on Standards. Standards for blood banks and transfusion services[S]. Bethesda, MD: AABB, 2020.
- [48] de Kort W, Veldhuizen I. Donor Management Manual[S]. Nijmegen, the Netherlands: DOMAINE, 2010.