· 临床研究 ·

阿司匹林对于心血管疾病一级预防的效果及安全性的系统综述及 meta 分析

李 葳, 邓雅丽, 卓 琳, 詹思延*
(北京大学公共卫生学院, 北京 100191)

【摘 要】 **目的** 使用系统综述和 meta 分析评价阿司匹林在心血管一级预防中的效果及安全性。**方法** 2014 年 12 月利用阿司匹林、一级预防、心血管等作为检索词检索 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、ClinicalTrials. gov、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国生物医学期刊引文数据库(CMCI)、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国科技期刊数据库(VIP)及万方数据库等多个数据库。根据纳入排除标准对检索出的文献进行筛选。对纳入的文献进行方法学评价, 并提取基本信息、方法学特征、干预措施和结局指标等信息。根据异质性检验选择固定效应模型或随机效应模型对各个研究的结果进行 meta 分析。数据分析和图表制作使用 Stata11. 0 等软件完成。**结果** 本研究共纳入 10 项研究, 阿司匹林组共纳入 59 365 人, 其中发生主要不良心血管事件(MACE)2222 件(3. 74%); 安慰剂组纳入 57 720 人, 发生 MACE 2306 件(4. 00%)。使用固定效应模型的汇总结果显示出 MACE 风险显著减少 10%(RR = 0. 90, 95% CI: 0. 85 ~ 0. 96, $P < 0. 000$); 心肌梗死风险降低 16%(RR = 0. 84, 95% CI: 0. 72 ~ 0. 98, $P = 0. 023$); 卒中风险降低了 6%(RR = 0. 94, 95% CI: 0. 86 ~ 1. 04, $P = 0. 211$); 全因死亡风险降低了 5%(RR = 0. 94, 95% CI: 0. 90 ~ 1. 01, $P = 0. 075$); 心血管死亡降低 2%(RR = 0. 98, 95% CI: 0. 89 ~ 1. 09, $P = 0. 776$); 大出血风险增加 77%(RR = 1. 77, 95% CI: 1. 40 ~ 2. 22, $P = 0. 000$)。**结论** 阿司匹林不适宜用于心血管疾病的一级预防, 虽然可使 MACE 及心肌梗死事件的发生率降低, 但是会增加发生大出血的风险。

【关键词】 阿司匹林; 心血管疾病; 有效性; 安全性; 系统评价
【中图分类号】 R541 【文献标识码】 A 【DOI】 10. 11915/j. issn. 1671-5403. 2016. 12. 215

Effect and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases: a systematic review and meta analysis

LI Wei, DENG Ya-Li, ZHUO Lin, ZHAN Si-Yan*
(School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China)

【**Abstract**】 **Objective** To evaluate the role of aspirin in primary prevention of cardiovascular diseases through a systematic review and meta analysis. **Methods** Computer retrieval was carried out in PubMed, EMBASE, Cochrane Library, China Biology Medicine disc (CBM), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP database and WanFang Data, *etc*, in December 2014 for the literatures about aspirin, primary prevention, cardiovascular diseases and other search terms. The obtained literatures were screened according to the eligibility criteria. Then the quality of the literature was assessed with methodological evaluation, and the data such as baseline information, methodological characteristics, interventions and outcomes were extracted. According to the heterogeneity test, a fixed-effect model or a random-effects model was selected to perform meta-analysis in each study. Data analysis and charting were done using Stata 11. 0 software. **Results** There were 10 studies incorporated in this study, including 59 365 cases of aspirin group and 57 720 cases of placebo group. The meta-analyses showed the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) was 3. 74% (2222 cases) for the former group and 4. 00% (2306 cases) for the latter. The results of the fixed-effect model indicated that aspirin reduced the risk of MACE by 10% (RR = 0. 90, 95% CI: 0. 85 – 0. 96, $P < 0. 000$), the risk of myocardial infarction by 16% (RR = 0. 84, 95% CI: 0. 72 – 0. 98, $P = 0. 023$), the risk of stroke by 6% (RR = 0. 94, 95% CI: 0. 86 – 1. 04, $P = 0. 211$), the risk of all-cause death by 5% (RR = 0. 94, 95% CI: 0. 90 – 1. 01, $P = 0. 075$), and the risk of cardiovascular death by 2% (RR = 0. 98, 95% CI: 0. 89 – 1. 09, $P = 0. 776$), but increased the risk of hemorrhea by 77% (RR = 1. 77, 95% CI: 1. 40 – 2. 22, $P = 0. 000$). **Conclusion** Aspirin is not suitable for primary prevention of cardiovascular diseases, although it can reduce the incidences of MACE and myocardial infarction, but it will increase the risk of hemorrhea.

收稿日期: 2016 – 09 – 05; **修回日期**: 2016 – 10 – 17
通信作者: 詹思延, E-mail: siyan-zhan@ bjmu. edu. cn

【Key words】 aspirin; cardiovascular disease; efficacy; safety; system review
Corresponding author: *ZHAN Si-Yan*, *E-mail*: *siyan-zhan@bjmu.edu.cn*

从1990年起,心血管疾病持续成为我国居民的首位死亡原因。《中国居民营养与慢性病状况报告(2015)》指出,2012年我国居民慢性病死亡率为533/10万,占总死亡人数的86.6%,其中心脑血管病、癌症和慢性呼吸系统疾病为主要死因,占总死亡人数的79.4%[1]。到目前为止,世界上多家研究机构发现在心血管疾病的一级预防中服用阿司匹林(aspirin)作用显著,各国指南推荐的抗栓药物仅有阿司匹林。阿司匹林主要是通过抑制前列腺素生成发挥其抑制血小板活性和聚集的作用。进一步研究表明[2],低剂量的阿司匹林(≥30 mg)通过不可逆地乙酰化血小板环氧化酶,抑制血栓素A2的形成,从而抑制血小板聚集,且并不影响重要的内皮细胞功能。但是,长期服用阿司匹林的一个主要弊端就是任何剂量下都会使胃肠道出血和颅内出血风险增加,达到一定剂量甚至还会引起其他副作用,如高血压、胃肠道或肾脏毒性,所以在心血管疾病一级预防中,如何更好地使用阿司匹林,是一个亟待解决的问题。本文根据纳入排除标准严格筛选出10项研究,使用系统综述和meta分析评价阿司匹林在心血管疾病一级预防中的效果及安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2014年12月,利用阿司匹林、一级预防、心血管等检索词,检索PubMed、EMBASE、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、中国生物医学文献数据库、中国生物医学期刊引文数据库、中国期刊全文数据库、中国科技期刊数据库及万方数据库等多个数据库。文献纳入标准:(1)研究对象≥18岁,未患心血管疾病(确定未患或无相应临床症状者);(2)干预措施为使用含有阿司匹林的用药方案用于心血管疾病的一级预防,如联合用药(与其他抗血小板药物或安慰剂联合使用)需有阿司匹林使用的详细信息;(3)研究事件为与安慰剂、其他抗血小板药物或其他治疗措施相比,使用阿司匹林用于心脑血管疾病一级预防时的不良反应发生风险(发生率);(4)语种限定为中英文,文献状态为已发表或待发表;(5)研究类型为随机对照试验(randomized controlled trial,RCT);(6)基线数据完整,有观察人数、病例来源、随访时间等指标。排除标准:(1)研究对象未使用阿司匹林或为非一级预防用药;(2)重复收录;(3)综述或专家评论、编辑意见、新药说明或新闻报道、征文启事、会议通知等宣传类文体;(4)其他药物或管理模式以及阿司匹林药理学方面文献,而非阿司匹林引起的不良反应的文献;(5)关于阿司匹林的动物实验、体外细胞试验等基础研究。

1.2 方法

对纳入的文献进行方法学评价,并提取基本信息、方法学特征、干预措施和结局指标等信息。随机对照临床试验的质量评价采用Cochrane Reviewer's Handbook 5.0.1评价标准,对随机分配方法、隐蔽分组、盲法、不完整资料、选择性报告偏倚和其他来源偏倚等方面内容进行评价。终点事件为主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events,MACE),包括全因死亡事件、心肌梗死以及脑卒中。

1.3 统计学处理

我们应用的效应量为相对危险度(relative risk,RR)以及95% CI。I^2 用来评价纳入文献的异质性,当 $I^2>50\%$,异质性显著,应用随机效应模型进行效应量的合并;当 $I^2\leq 50\%$,异质性不显著,应用固定效应模型进行效应量的合并。发表偏倚应用漏斗图以及Egger's weighted regression来评价。应用敏感性分析来观察探讨每篇主要心血管事件文章对于总体效应量的影响。数据分析和图表制作使用Stata11.0等软件完成。P 值取双侧,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 纳入文献的一般特征

共纳入文献10篇[3-12],在这10项试验中,3项[7-9]只包括男性,1项[10]只包括女性。2项[4,8]试验使用肠溶阿司匹林。随访4.4~10.1年,所有试验完成率>95%(表1)。

2.2 纳入研究的方法学质量

随机对照临床试验和开放试验的方法学质量评价,采用Cochrane工作手册提供的评价方法,从随机化、分组隐匿、盲法的使用、缺失的处理、是否有选择性报告和其他偏倚等方面进行评价。本次系统评价所纳入的10篇文献在缺失数据处理、选择性报告偏倚和其他偏倚上风险较低,但在分组隐藏和盲法的使用上风险较高,主要原因在于没有明确说明分组隐藏和盲法的使用方法,导致无法判断其风险。对于随机方法的使用,若文献只表明使用随机方法

但未说明是何种方法或如何使用,仍判定为未知风险,导致纳入文献随机化的风险也偏高(表 2)。

2.3 MACE 及其他事件的发生情况

阿司匹林组 59 365 人中发生 MACE 2222 件

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Baseline data of literatures

Study	Publication year	Country	Subject number (*n*)	Subject type	Age (years)	Female (%)	Follow-up (years)
BDT	1988	UK	5139	Healthy male doctors	NA	0	5.6
PHS	1989	USA	22 071	Healthy male doctors	53	0	5
TPT	1998	UK	5085	Males with high risk for CVD	58	0	6.7
HOT	1998	UK、USA、Asia	18 790	HT patients	62	47	3.8
PPP	2001	Italy	4495	Patients with more than one cardiovascular risk factor	64	58	3.7
WHS	2005	USA	39 876	Healthy females	55	100	10
POPADAD	2008	UK	1276	Patients with DM and ABI ≤0.99	60	56	6.7
JPAD	2008	Japan	2539	DM patients	65	45	4.4
AAA	2010	UK	3350	Subjects with ABI≤0.95	62	72	8.2
JPPP	2014	Japan	14 464	Patients with HT, dyslipidemia, or DM, and aged 60 – 85 years	71	42	5.02

Study	SBP (mmHg)	DM (%)	TC (mg/dl)	Smoker (%)	BMI (kg/m^2)	Dosage and administration	Terminal event
BDT	136	2	NA	13	NA	500 mg qd or 300 mg qd	CV death, non-fatal MI, stroke, TIA
PHS	126	2.4	212	11	24.9	325 mg qod	CV death
TPT	139	NA	247	41	27.4	75 mg qd	All IHD
HOT	170	8	236	16	28.4	75 mg qd	CV death, non-fatal MI, stroke
PPP	145	17	236	15	27.6	100 mg qd	CV death, MI, stroke
WHS	NA	2.6	NA	13	26.0	100 mg qod	CV death, nonfatal MI, stroke
POPADAD	145	100	213	31	24.0	100 mg qd	CV death, non-fatal MI, stroke, CLI
JPAD	135	100	201	21	29.0	81/100 mg qd	All IHD, stroke, PAD
AAA	148	3	240	65	NA	100 mg qd	CV death, MI, stroke, revacularization
JPPP	NA	NA	NA	13	36.0	100 mg qd	CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke

BDT: British Doctor's Trial; PHS: Physicians Health Study; TPT: Thrombosis Prevention Trial; HOT: Hypertension Optimal Treatment trial; PPP: Primary Prevention Project; WHS: Women's Health Study; POPADAD: Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes trial; JPAD: Japanese primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes trial; AAA: Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis trial; JPPP: Japanese Primary Prevention Project; CVD: cerebrovascular disease; HT: hypertension; DM: diabetes mellitus; ABI: ankle brachial index; SBP: systolic blood pressure; TC: total cholesterol; BMI: body mass index; Qod: quaque omni die/every other day; Qd: once a day; CV: cardiovascular; MI: myocardial infarction; TIA: transient ischemic attack; CLI: critical limb ischemia; IHD: ischemic heart disease; PAD: peripheral vascular disease

表 2 RCT 研究方法学质量评价表

Table 2 Study quality assessment

Study	Random allocation method	Allocation concealed	Investigated subject or researcher blinded	Outcome assessor blinded	Data integrity	Free of selective reporting	Free of other bias
BDT	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
PHS	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
TPT	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes
HOT	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
PPP	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
WHS	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
POPADAD	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
JPAD	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
AAA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
JPPP	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

BDT: British Doctor's Trial; PHS: Physicians Health Study; TPT: Thrombosis Prevention Trial; HOT: Hypertension Optimal Treatment trial; PPP: Primary Prevention Project; WHS: Women's Health Study; POPADAD: Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes trial; JPAD: Japanese primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes trial; AAA: Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis trial; JPPP: Japanese Primary Prevention Project

(3.74%),安慰剂或对照组57 720人中发生 MACE 2306 件(4.00%)。使用固定效应模型的汇总结果显示出 MACE 风险有 10% 的显著减少(RR = 0.90, 95% CI:0.85 ~ 0.96, P < 0.000)。两组发生心肌梗死、缺血性脑卒中、出血性脑卒中以及大出血的结局事件间存在统计学差异(P < 0.05;表 3)。

2.4 异质性分析

使用 meta 回归分析方法探索可能导致异质性的变量,关注的变量包括文章发表的年份、受试者平均年龄、女性比例、事件发病率和阿司匹林的剂量,meta 分析结果显示,以上 5 个均不是导致异质性的来源。

2.5 敏感性分析

如果结果的 I^2 > 50% 时,使用随机效应模型,当 I^2 ≤ 50% 且 P > 0.05 时,使用固定效应模型。为了验证试验结果的稳定性,我们对之前使用固定效应模型的结果再次使用随机效应模型,反之亦是如此,结果之间无显著差异。为了评价每项研究数据对综合效应的稳定性的影响,依次把每项研究从 meta 分析中移除,重复 10 次 meta 分析,所得到的RR 值在 0.891 ~ 0.893 之间变化。POPADAD[3] 和 JPAD[5] 试验专门纳入糖尿病患者,所以阿司匹林可能对糖尿病患者[12]无益,在排除这 2 项试验后的 meta 分析显示 RR = 0.90,95% CI:0.84 ~ 0.96,与整体结果相同。AAA[4] 和 POPADAD[3] 试验只纳入了无临床症状的下肢动脉粥样硬化患者[13],排除这 2 项试验后重复试验,阿司匹林效果与总体结果相似(RR = 0.89,95% CI:0.83 ~ 0.95)。

2.6 发表偏倚分析

发表偏倚是 meta 分析中涉及的一个重要问题,它表示阳性结果以及相关的研究是否更容易得到发表,而阴性结果则较少发表。本研究结果显示心肌梗死、卒中、全因死亡、心血管死亡等均没有证据支持发表偏倚存在(P > 0.05;图 1)。

3 讨 论

本荟萃分析包括 10 项预防缺血性心血管疾病的试验,纳入研究的观察对象 > 100 000 人,均无心血管疾病临床证据,随机纳入阿司匹林组和安慰剂或对照组。结果发现阿司匹林组在心血管事件的主要终点相对降低 10%,有统计学意义,但大出血事件相对增加 77%,有显著的统计学意义。

表 3 其他事件的发生情况

Table 3 Risk of other events

Item	Aspirin group (events/total)	Control group (events/total)	RR(95% CI)	P value
MI	1020/59 365	1122/57 720	0.84(0.72 - 0.98)	0.023
Stroke	867/59 365	875/57 720	0.94(0.86 - 1.04)	0.211
Ischemic stroke	459/49 966	529/48 329	0.85(0.75 - 0.97)	0.012
Hemorrhagic apoplexy	151/49 966	101/48 239	1.43(1.11 - 1.83)	0.006
Death	2259/59 365	2236/57 720	0.95(0.90 - 1.01)	0.075
Major bleeding	623/59 365	343/57 720	1.77(1.40 - 2.22)	0.000

MI: myocardial infarction

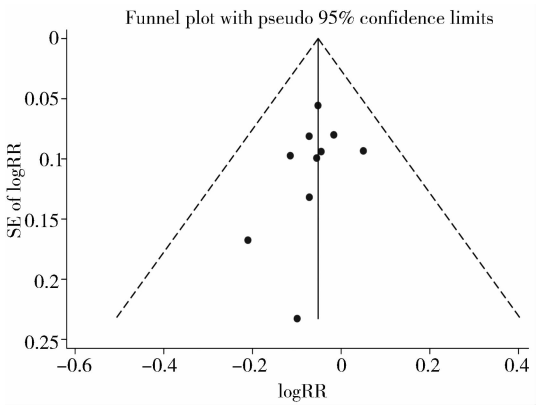


图 1 阿司匹林对于 MACE 的发表偏倚分析

Figure 1 Publication bias for the meta-analysis of the effect of aspirin on MACE

RR: relative risk; MACE: major adverse cardiovascular events

目前研究的目标是进行一个全面的荟萃分析,包括对没有确诊或缺乏心血管疾病症状的患者使用阿司匹林进行预防的随机对照研究。以前的荟萃分析限于以低风险人群为研究对象的较旧试验,没有包括当代的随机试验[14-16]。20 年前,有 BDT[8] 和 PHS[9] 评价了阿司匹林在一级预防的效果,均证明阿司匹林在减少主要终点事件方面有益,正是因为 PHS 证明了阿司匹林在致命和非致命性心肌梗死二级预防中使终点事件发生减少 44%,导致阿司匹林被广泛推荐和使用于一级预防。此后才出现关于阿司匹林用于无临床症状动脉粥样硬化患者[由减少的踝肱指数(ankle brachial index, ABI)定义]的一级预防 4 项研究[6,7,10,11] 及 3 项合并糖尿病患者的研究[3-5]。这 7 项试验没有证明阿司匹林对其预先设

定的主要终点[17,18]具有有益影响。因此,我们的荟萃分析中只有在汇总了所有的数据后,才能观察到阿司匹林的益处。在试验中服用阿司匹林将会使出血风险持续增加,尽管试验中对于大出血的定义不同,但是都强烈地显示出增加了出血风险。在这 10 项试验中,有 5 项大出血显著增加并有统计学意义,据汇总分析,风险增加了 77%。出血性卒中在研究中不太常见,但由于其显著的发病率是重要的临床终点。荟萃分析显示出血性卒中的发病大约增加 0.1%(1/1000),阿司匹林导致出血性卒中风险增加 43%。

每 1000 例服用阿司匹林 >5 年的患者中有3 例预防了主要心血管事件,但有 >3 例大出血事件发生,即阿司匹林组颅内出血显著增高。说明阿司匹林尽管降低心血管事件,但同时显著增加出血风险,也说明了阿司匹林在一级预防中的绝对获益与风险。

此项试验中观察到的使用阿司匹林收益低于预期的可能原因如下。(1)此分析中所含试验跨越了几十年,在此期间,开始长期使用他汀类药物和血管紧张素转换酶抑制剂,导致 MACE 发生率明显下降[19-23]。虽然没有观察到显著异质性,且 MACE 成比例减少和研究出版时间之间不存在显著的异质性,发表于 2002 年之前的 5 项试验中,有 4 项是成比例减少 >10%,而只有发表于 2003 年以后的 5 项试验中有 1 项试验有这样的收益。发表于 2006 年的 CHARISMA 试验结果与此假设一致,此试验比较了氯吡格雷联合阿司匹林与单独使用阿司匹林在有、无临床心血管疾病的患者中的获益。在心血管疾病一级预防的亚组分析中联合用药没有使 MACE 风险显著增加[24]。(2)阿司匹林联合他汀类药物[25]、鱼油[26]、血管紧张素转换酶抑制剂[27]、贝特类药物[28]、磷酸二酯酶抑制剂[29]进行同步治疗时,因上述药物均能减少血小板的活性,所以有可能降低阿司匹林的潜在获益[30]。虽然有些人认为阿司匹林在某些高危人群中的作用减弱,例如糖尿病患者[13]和外周动脉疾病[14],然而试验结果表明专门纳入这些被排除人群后,试验结果与原结果无显著性差异。(3)试验中阿司匹林的剂量和剂型不同,可能导致低比例利益。然而,调整阿司匹林剂量或在排除使用长效或包衣制剂后,阿司匹林使用效果没什么区别。

此项分析入组的随机受试者 >100 000,较之安慰剂或对照组,对于没有临床症状的受试者使用阿司匹林后,MACE 发生率降低近 10%,然而使用阿司匹林后,大出血状况发生率显著提高。对于是否使用阿司匹林作为预防第一次心肌梗死或卒中,同样难以决定。权衡整体收益和风险,还需要医师和没有心血管临床症状的人群提前做好充分思考。

【参考文献】

[1] Report on the Status of Nutrition and Chronic Diseases for Chinese Residents. National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China[EB/OL]. http://www.nhfpc.gov.cn/jkj/s5879/201506/4505528e65f3460fb88685081ff158a2.shtml. 中国居民营养与慢性病状况报告. 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会[EB/OL].[2015-06-30].

[2] Liao YH. Research advances in the mechanism of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease[J]. Chin J Intern Med, 2013, 52(10): 878-879. [廖玉华. 心血管疾病一级预防中阿司匹林作用机制的研究进展[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(10): 878-879.]

[3] Belch J, MacCuish A, Campbell I, *et al*. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease[J]. BMJ, 2008, 337: a1840.

[4] Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, *et al*. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2010, 303(9): 841-848.

[5] Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, *et al*. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2008, 300(18): 2134-2341.

[6] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, *et al*. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group[J]. Lancet, 1998, 351(9118): 1755-1762.

[7] The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk[J]. Lancet, 1998, 351(9098): 233-241.

[8] Peto R, Gray R, Collins R, *et al*. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors[J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1988, 296(6618): 313-316.

[9] Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study[J]. N Engl J Med, 1989, 321(3): 129-135.

[10] Ridker PM, Cook NR, Lee IM, *et al*. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women[J]. N Engl J Med, 2005, 352(13): 1293-1304.

[11] Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a rando-

mised trial in general practice[J]. Lancet, 2001, 357(9250): 89-95.

[12] Ikeda Y, Shimada k, Teramoto T, *et al*. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2014, 312(23): 2510-2520.

[13] De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, *et al*. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. BMJ, 2009, 339: b4531.

[14] Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, *et al*. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials[J]. JAMA, 2009, 301(18): 1909-1919.

[15] Ford ES, Ajani UA, Croft JB, *et al*. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000[J]. N Engl J Med, 2007, 356(23): 2388-2398.

[16] Hunink MG, Goldman L, Tosteson AN, *et al*. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990. The effect of secular trends in risk factors and treatment[J]. JAMA, 1997, 277(7): 535-542.

[17] Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, *et al*. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(12): 1169-1177.

[18] Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, *et al*. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis[J]. JAMA, 2008, 300(2): 197-208.

[19] O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, *et al*. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group[J]. N Engl J Med, 1999, 340(1): 14-22.

[20] Baigent C, Blackwell L, Collins R, *et al*. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials[J]. Lancet, 2009, 373(9678): 1849-1860.

[21] Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, *et al*. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials[J]. JAMA, 2006, 295(3): 306-313.

[22] Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, *et al*. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease[J]. Arch Intern Med, 2003, 163(17): 2006-2010.

[23] Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, *et al*. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention[J]. Circulation, 2000, 102(25): 3137-3147.

[24] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, *et al*. Clopidogrel and aspirin *versus* aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events[J]. N Engl J Med, 2006, 354(16): 1706-1717.

[25] Haramaki N, Ikeda H, Takenaka K, *et al*. Fluvastatin alters platelet aggregability in patients with hypercholesterolemia: possible improvement of intraplatelet redox imbalance *via* HMG-CoA reductase[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(6): 1471-1477.

[26] Lee JH, O'Keefe JH, Lavie CJ, *et al*. Omega-3 fatty acids: cardiovascular benefits, sources and sustainability[J]. Nat Rev Cardiol, 2009, 6(12): 753-758.

[27] Okrucka A, Pechan J, Kratochvilova H. Effects of the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor perindopril on endothelial and platelet functions in essential hypertension[J]. Platelets, 1998, 9(1): 63-67.

[28] Barter PJ, Rye KA. Cardioprotective properties of fibrates: which fibrate, which patients, what mechanism[J]? Circulation, 2006, 113(12): 1553-1555.

[29] Goto S. Cilostazol: potential mechanism of action for antithrombotic effects accompanied by a low rate of bleeding[J]. Atheroscler Suppl, 2005, 6(4): 3-11.

[30] Wu LN, Zhang CP, Meng C, *et al*. Detection of platelet aggregation and risk factors for aspirin resistance in elderly patients with hypertension[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2012, 11(4): 285-289. [吴李娜, 张春萍, 孟 超, 等. 老年高血压患者血小板聚集功能测定及阿司匹林抵抗相关危险因素分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(4): 285-289.]

(编辑: 吕青远)