

前言

粥狀動脈硬化血栓(atherothrombosis)為導致缺血性心臟病、週邊血管病變及缺血性腦中風的主要原因。缺血性腦中風可有數種亞型，其中以動脈硬化血栓性腦梗塞最為常見，至少50%的腦梗塞是由動脈硬化血栓造成[1]，其過程中血小板被活化的程度特別明顯。動脈硬化發生的起因主要是血管內皮細胞損傷及功能失常，各種不同原因的血管壁損傷，造成中皮層內的平滑肌細胞被動員而移動至內皮層，形成一種發炎-纖維化增殖的反應。同時「泡沫細胞」(foam cell, 充滿脂肪的巨噬細胞)，與T細胞一起形成脂肪斑紋(fatty streak)沈積在內皮層內。若此情形繼續進行，加上結締組織增生與修補，動脈硬化繼續惡化，則形成動脈粥狀硬化斑塊(atherosclerotic plaque)。

動脈硬化斑塊可分為兩種，一種為穩定的動脈硬化斑塊，一種為不穩定的動脈硬化斑塊。不穩定的斑塊乃因泡沫細胞所分泌的發炎物質會分解基質而造成纖維外膜的脆弱，並藉由破壞平滑肌細胞而使得外膜無法修補。當不穩定的動脈硬化斑塊產生裂縫時，內皮細胞會暴露出下層的細胞外基質，暴露的細胞外基質和血小板受體結合之後會造成血小板的活化(activation)，導致糖蛋白IIb-IIIa暴露出和纖維蛋白原結合的部位，使得纖維蛋白原將血小板拉在一起而造成血小板的凝集(aggregation)[2]。血栓表面會有促進凝血的作用，如果再加上動脈斑表現出組織因子(tissue factor)，會使凝血路徑啟動進而導致thrombin的生成。Thrombin對於血小板是一個強力的引發劑(inducer)，造成血小板內部ADP (adenosine diphosphate)及TXA₂ (thromboxane A₂)的釋放因而導致更多的血小板活化及附著至血栓處，使得血栓擴大而引起血管阻塞[3]。

其他大約20~25%的腦梗塞是屬於心源性栓塞症，其中有半數都是因為心房顫動而引起的。心源性栓塞症的腦中風主要是由於凝固機能亢進造成凝血，形成主體為纖維蛋白。但凝血同時也會引發強力的血小板活化反應，而形成血小板凝集。

在過去幾年預防中風使用抗血小板藥物療法被發表的相關論文已形成北美洲、歐洲(包括英國)及日本[4]的中風指南和共識，這些報告包括：美國心臟協會之中風委員會及美國中風協會發表的多篇北美洲中風指南和治療建議、第七次ACCP會議[5]、急性中風治療[6]、頸動脈手術[7]、預防第一次中風[8]、全歐洲共識會議[9]、歐洲特別共識小組[10,11]、歐洲心臟協會抗血小板藥物療法專家共識文件[12]、歐洲腦神經科聯會的急性腦中風治療特別委員會[13, 14, 15]、歐洲主導中風聯盟[16]和UK NHS[17]提出的一些治療建議。

有關預防中風復發的抗血小板藥物療法的研究證據如下：

一個包含了二百八十七項研究的巨集分析顯示曾經有缺血性中風或短暫性腦缺血發作的病人在接受了抗血小板藥物治療後，嚴重的血管事故（非致命的心肌梗塞、非致命的中風或血管性死亡）之發生率相對減少達百分之二十五：治療每一千名曾有中風或短暫性腦缺血發作的病人共兩年可以預防三十六宗血管事件，其效益遠超過顱外嚴重出血的絕對風險[18]。另有兩個巨集分析認為，使用抗血小板藥物治療，相對再中風的風險能減少百分之十三及百分之十五[19]。

Aspirin (阿斯匹靈)：Aspirin的作用主要是抑制cyclooxygenase，使血小板無法生成TXA₂。TXA₂有很強的血小板凝集與血管收縮的作用，當他生成被抑制時，血小板的凝集也就被抑制。Aspirin的可能副作用，包括增加出血時間，特別是每天喝三杯以上的酒精飲料，或是已有出血問題，如腸胃道出血、活動性潰瘍。此外，雖然很少發生，但aspirin可能導致嚴重的蕁麻疹3.5%，血管水腫4.5%（腫脹可能發生在唇、舌、喉嚨甚至會影響呼吸），或是支氣管收縮（氣喘發作）。很多的副作用與aspirin的劑量相關，劑量較高則副作用較多，但低劑量的aspirin也可能發生副作用。直接比較不同劑量阿斯匹靈的效用之研究，發現不同的劑量(50至325毫克)對中風復發率的影響沒有差異[19,20,21]。日本建議使用的阿斯匹靈劑量為75至150毫克。

有關加入其他抗血小板藥物與阿斯匹靈合用的風險對受益比尚未被充分研究。目前只有在2004年發表的一項大型、跨國、多中心採用隨機、雙盲、安慰劑對照之研究(MATCH)顯示使用clopidogrel合併阿斯匹靈比單獨使用clopidogrel造成嚴重出血的副作用在統計上有意義[22]。其他正在進行中的大型相關研究(CHARISMA, PROFESS)將會有更多的證據可做為參考。

Clopidogrel：Clopidogrel為一強而專一的血小板凝集抑制劑。Clopidogrel的作用為選擇性的抑制血小板

上ADP受體與ADP之結合，如此便會抑制經由ADP媒介的GPIIb/IIIa複合體的活化作用，進而抑制血小板凝集，此作用是不可逆的。因此，凡接觸到clopidogrel的血小板，在體內壽命期間均會受到影響。在胃腸方面整體而言服用clopidogrel病人發生腸胃道的不良反應(如腹痛、消化不良、胃炎和便秘)的發生率為27.1%。低於服用aspirin的病人(29.8%)[23]。Clopidogrel在顆粒球減少症、再生不良性貧血、血小板減少症、腦出血、消化道出血、黃疸等嚴重副作用均低於ticlopidine。Clopidogrel在預防血管事故上較阿斯匹靈稍佳[23]。對阿斯匹靈有禁忌症或產生不良影響的病人，可以選用這藥物。對於有更高風險(即曾經中風、周邊動脈病變、病徵性冠心病和糖尿病)和冠狀動脈手術後的病人，服用clopidogrel可能比阿斯匹靈有效[24]。

Dipyridamole：活體外及活體內的研究顯示dipyridamole可抑制紅血球、血小板及內皮細胞對腺核苷(adenosine)的再攝取，此種作用使得局部作用於血小板A₂受體(platelet A₂-receptor)之腺核苷(adenosine)的濃度增加，刺激血小板之腺核苷環狀酶(platelet adenylate cyclase)，導致血小板環狀腺嘌呤核單磷酸(cAMP)的濃度增加。因此可抑制血小板致活因子(PAF)、膠原(collagen)、腺嘌呤核苷二磷酸(ADP)等所引起的血小板凝集作用。此外，腺核苷具有血管擴張的作用，此亦為dipyridamole產生血管擴張作用的機制之一。Dipyridamole之副作用通常是暫時且輕微。曾觀察到的副作用包括嘔吐(3%)、腹瀉(2%)、以及下列症狀，如暈眩(5%)、噁心(6%)、頭痛(10%)。長期以dipyridamole治療時，這些副作用通常會消失。由於dipyridamole之血管擴張作用，可能會造成低血壓、熱潮紅與心搏加速。第二次歐洲預防中風研究[25]是一項隨機、雙盲、安慰劑對照之研究。結果顯示合併使用阿斯匹靈(50毫克)和長效dipyridamole(400毫克)，比單獨使用阿斯匹靈或單獨使用長效dipyridamole較為有效。

Ticlopidine：ticlopidine和clopidogrel之作用機轉相同。但ticlopidine會有顆粒球減少症(初期症狀：發熱、咽喉痛、倦怠感等)、再生不良性貧血、血小板減少症、腦出血、消化道出血、黃疸等嚴重副作用。因此使用ticlopidine的患者須於前三個月內每兩週做一次血液監測。對於出血患者(血友病、微血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、咯血、晶狀體出血等)、嚴重肝病、白血球減少症患者、服用ticlopidine引起白血球減少症與過敏患者應禁止服用。在APT中，ticlopidine比阿斯匹靈雖能降低10%心血管疾病的風險，但卻無顯著差異[26]。Ticlopidine Aspirin Stroke Study (TASS)的報告中指出，ticlopidine實驗組比起阿斯匹靈實驗組，能顯著地降低21%腦中風的風險。而現今日本仍建議ticlopidine為預防腦梗塞復發的使用藥物[27]。

特別的情況：接受抗血小板治療但仍有血管事件復發的病人，如何治療尚未有共識。應該重新評估病人的病理生理狀況和風險因素。沒有心因性栓塞並正服用阿斯匹靈的病人，如有中風復發，即使服用warfarin，也不能提高治療的效果。

有關預防中風復發的抗血小板藥物療法的建議如下：

- (一)現階段在預防非心因性腦梗塞的復發方法上，應該使用適當的抗血小板藥物治療來預防缺血性腦中風的復發和其他血管事故的發生(第一級證據)。根據臨床試驗的證據來選擇治療，有以下三種首選的治療方法可供選擇。
 - (A)使用阿斯匹靈來降低中風復發的機會(第一級證據)。
 - (B)clopidogrel在預防血管事件復發上較阿斯匹靈稍佳(第一級證據)，clopidogrel可以作為預防復發中風的治療方法；對於無法使用阿斯匹靈或阿斯匹靈治療無效的病人，以及在風險高的病人(第三級證據)可以選擇clopidogrel。
 - (C)合併使用阿斯匹靈(50毫克)和長效Dipyridamole(每天服用兩次，每次200毫克)可以作為治療方法來減少中風復發的風險(第一級證據)。
- (二)有短暫性腦缺血發作或缺血性中風及不穩定心絞痛或非Q波型心肌梗塞的病人，應該合併使用75毫克的clopidogrel和75毫克的阿斯匹靈(第三級證據)。
- (三)首次使用thienopyridine類藥物作治療的病人可以考慮以clopidogrel代替ticlopidine，因為clopidogrel的副作用比較少(第三級證據)。若使用ticlopidine，建議每天服用兩次，每次250毫克(第一級證據)；或每天服用兩次，每次100毫克[4]，來降低中風復發的機會。
- (四)無法使用阿斯匹靈或thienopyridine類藥物治療的病人，可以選擇單獨使用長效dipyridamole，建議每天服用兩次，每次200毫克(第二級證據)。

有關預防首次中風的抗血小板藥物療法的研究證據如下：

一個包括五項研究[29~33]的巨集分析[34]，比較了五萬二千二百五十一名服用和五萬二千二百五十一名不服用阿斯匹靈的病人，平均追蹤達四點六年，發現阿斯匹靈對中風發病率沒有影響。另一項研究發現每天服用100毫克阿斯匹靈能夠減少中風達百分之三十三，但在統計學上還未達到顯著性的意義[35]。2004年之前沒有任何資料關於使用其他抗血小板藥物來預防首次中風。亦沒有證據顯示患有無

病徵性內頸動脈狹窄的病人會從服用阿斯匹靈中得益。但最近一項研究為參與婦女健康研究計畫的研究者在美國紐澤西州摩里斯鎮(Morristown, NJ)，對大約四萬名健康女性進行阿斯匹靈降低心血管疾病風險的藥效和安全性評估，研究時間長達十年，2005年三月發佈最新的發現—阿斯匹靈可減少健康婦女初次中風的機率[36]。此項研究發現全部中風機率可減少17%，初次缺血性中風則減少24%，顯示阿斯匹靈可減少女性罹患初次中風的風險。這些試驗結果應該跟目前所知心血管疾病初級預防的證據合在一起檢視。

有關預防首次中風的抗血小板藥物療法的建議如下：

- (一) 患有非瓣膜心房纖維性顫動但具有中度栓塞風險（如年齡界於六十至七十五歲但沒有其他風險因素）的病人，建議長期服用阿斯匹靈或warfarin（第一級證據）。
- (二) 患有心房纖維性顫動但不能接受口服抗凝血藥的病人，應該服用阿斯匹靈（第一級證據）。
- (三) 患有非瓣膜心房纖維性顫動並且栓塞風險低（即年齡小於六十歲及沒有其他風險因素）的病人，建議長期服用阿斯匹靈或不需接受任何治療（第一級證據）。
- (四) 目前證據不足以顯示阿斯匹靈能降低未曾中風的男性病人發生中風的機會，但有證據顯示它能夠減少男性心肌梗塞的危險。有證據顯示阿斯匹靈能減少女性罹患初次中風的危險（第一級證據）。
- (五) 無法使用阿斯匹靈或阿斯匹靈治療無效的病人，clopidogrel、dipyridamole和ticlopidine未曾在無病徵人士中進行研究，因此尚未能建議用作預防首次中風（第四級證據）。

有關急性中風治療的抗血小板藥物療法的研究證據如下：

兩項大型隨機、非盲、介入性研究的結果顯示在中風病發後四十八小時內給予阿斯匹靈(300毫克) (International Stroke Trial, Chinese Acute Stroke Trial) 阿斯匹靈能輕微地減少腦梗塞病患在發病後14天內中風的復發率和死亡率，但已達到統計學上的意義，而且不會增加出血性腦中風。不過，在發病6個月後的死亡或功能預後方面，和未用藥的群組之間並未出現有意義的差距。阿斯匹靈雖然對於腦部之外的其他部位，會有出血性合併症的問題，但未併用肝素(Heparin)的群組，則未顯示有意義地增加[37, 38]。由此結果看來，還是建議在缺血性腦中風發病後儘早使用阿斯匹靈。

有關急性中風治療的抗血小板藥物療法的建議如下：

- (一) 應該考慮使用阿斯匹靈(160至300毫克)來預防急性缺血性腦中風的復發[18]。
- (二) 無法使用阿斯匹靈或阿斯匹靈治療無效的病人，可考慮使用clopidogrel，雖然clopidogrel在急性缺血性腦中風病人的研究尚在進行中。其他如dipyridamole、阿斯匹靈和長效Dipyridamole、ticlopidine則未曾在急性缺血性腦中風病人中進行研究。

附註：接受任何一種以上的抗血小板治療均有可能增加出血性腦中風的危險。根據1998年國外巨集分析研究，使用75mg、160mg及300mg的阿斯匹靈來治療病人並未增加出血性腦中風的危險，但以325mg、500 mg、900 mg、1000 mg、1200 mg、1300 mg及1500 mg的阿斯匹靈來治療病人，雖未達統計上顯著差異，但有可能增加出血性腦中風的危險。[39]

中風治療與處理共識小組：

為凝聚治療共識，並傳承臨床經驗，學會於民國91年1月26日舉行「中風治療與處理共識」會前會，確立共識之主題、研討會舉辦之原則與流程，並由胡漢華醫師任召集人，負責推動進行。

本準則於民國94年3月20日在台灣腦中風學會年會中舉行研討會，凝聚各界共識。於民國94年8月20日舉行小組會議，針對撰寫之準則內容進行討論。下列為本次共識小組及會前會成員。

- (一) 執筆共識小組成員：（依演講順序排列）
執筆：劉崇祥、劉祥仁、陳獻宗
- (二) 討論共識小組成員：（依姓名筆劃排列）
王寶玉、李宗海、林信光、邱浩彰、林瑞泰、胡漢華、翁文章、許立奇、許弘毅、張谷州、陳昌明、陳偉熹、陳獻宗、彭家勛、傅維仁、葉守正、葉炳強、趙雅琴、劉祥仁、劉家壽、劉崇祥、劉嘉為、盧玉強
- (三) 會前會成員：（依姓名筆劃排列）
王寶玉、杜永光、李善敬、林子淦、邱浩彰、洪啟宗、胡漢華、柯德鑫、翁文章、陳志弘、張谷州、連立明、許立奇、許弘毅、陳偉熹、張智、陸仁安、黃啟訓、黃勝堅、黃瑞雄、傅維仁、

表一 治療建議中採用的證據級別之定義

(I) Level of Evidence:

Level I: Evidence provided by a prospective, randomized, controlled clinical trial with masked outcome assessment, in a representative population. The following are required:

- Primary outcome(s) is/are clearly defined.
- Exclusion/inclusion criteria are clearly defined.
- Adequate accounting for drop outs and crossovers with numbers sufficiently low to have minimal potential for bias.
- Relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups, or there is appropriate statistical adjustment for differences.

Ia: Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials.

Ib: Evidence obtained from at least one randomized controlled trial.

Level II: Evidence provided by a prospective, matched cohort study in a representative population with masked outcome assessment that meets all of the above OR a randomized controlled trial in a representative population that lacks one of the above criteria.

Ila: Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomization.

Ilb: Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study.

Level III: Evidence provided by all other controlled trials (including well-defined natural history controls or patients serving as own controls) in a representative population, in which outcome assessment is independent of patient treatment.

Level IV: Evidence from uncontrolled studies, case series, case reports, or expert opinion.

(II) Grade of Recommendation

Grade A. At least one convincing Class I study or at least two consistent, convincing Class II studies.

Grade B. At least one convincing Class II study or at least three convincing Class III studies.

Grade C. At least two convincing and consistent Class III studies.

表二 抗血栓藥物治療的相對風險減少、絕對風險減少及能夠減少一次主要血管事件之每年所需治療人數 (修改自 [Hankey and Warlow, 1999])

疾病	藥物治療對比	相對風險減少之百分比	絕對風險年率減少之百分比	能夠減少一次主要血管事件之每年所需治療人數
非心因性栓塞類缺血性中風或短暫性腦缺血發作	aspirin 對比安慰劑	13	1.0	100
	aspirin 加長效	15	0.9	111
	dipyridamole 對比 aspirin	19	1.2	53
	aspirin 加長效 dipyridamole 對比安慰劑	13	0.6	166
心房纖維性顫動 (預防首次中風)	clopidogrel 對比 aspirin	62	2.7	37
	warfarin 對比安慰劑 aspirin 對比安慰劑	22	1.5	67
心房纖維性顫動 (預防再次中風)	warfarin 對比安慰劑	67	8	13
	aspirin 對比安慰劑	21	2.5	40

參考文獻

1. Ping-Keung Yip, Jiann-Shing Jeng, Ti-Kai Lee, Yang-Chyuan Chang, Zei-Shung Huang, Sien-Kiat Ng, and Rong-Chi Chen, Subtypes of Ischemic Stroke : A Hospital-Based Stroke Registry in Taiwan (SCAN-IV). *Stroke*, 1997; 28: 2507 - 2512.
2. Berndt, M. C., Shen, Y., Dopheide, S. M., Gardiner, E. E., and Andrews, R. K. (2001). The vascular biology of the glycoprotein Ib-IX-V complex. *Thromb. Haemost.* 86, 178-188.
3. Gresele, P. and Agnelli, G. (2002). Novel approaches to the treatment of thrombosis. *TIPS* 23,25-32.
4. 藤原幸人吉本高志.福内靖男.石神重信.:Japanfses Guidelines for the Management of Stroke.2004, The Joint Gommittee on Guidelines for the Management for Stroke.
5. Gregory W. Albers, MD, Chair; Pierre Amarenco, MD;J. Donald Easton, MD; Ralph L. Sacco, MD; andPhilip Teal, MD: Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke, The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy,CHEST 2004; 126:483S–512S
6. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ; Stroke Council of the American Stroke Association: Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003;34:1056–1083.
7. Biller J, Feinberg W, Castaldo J, Whittemore A, Harbaugh R, Dempsey R, Caplan L, et al: Guidelines for carotid endarterectomy: A state–ment for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1998;97:501–509.
8. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, Hill M, Howard G, Howard VJ, Jacobs B, Levine SR, Mosca L, Sacco RL, Sherman DG, Wolf PA, del Zoppo GJ: Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2001;32:280–299.
9. Aboderin I, Venables G, for the Pan European Consensus Meeting on Stroke Management: Stroke management in Europe. *J Intern Med* 1996;240:173–180.
10. The European Ad Hoc Consensus Group: Euro–pean strategies for early intervention in stroke. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:315–324.
11. The European Ad Hoc Consensus Group: Optimiz–ing intensive care in stroke: A European perspective. A report of an Ad Hoc Consensus Group meeting. *Cerebrovasc Dis* 1997;7:113–128.
12. Patrono C et al, Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents, The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology, *Eur Heart J*, 2004;25:166-181.
13. Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V for the EFNS Task Force on Acute Neurological Stroke Care: Acute neurological stroke care in Europe: results of the European stroke care inventory. *Eur J Neurol* 2000;7:5–10.
14. Brainin M, Kaste M, Czlonkowska A et al. for the European Federation of Neurological Societies Task Force on Acute Neurological Stroke Care: The role of European neurology. *Eur J Neurol* 1997;4:435–441.
15. Thomassen L, Brainin M, Demarin V, Grond M, Toni D, Venables GS, for the EFNS Task Force on Acute Neurological Stroke Care: Acute stroke treatment in Europe: a questionnaire-based survey on behalf of the EFNS task force on acute neurological stroke care. *Eur J Neurol* 2003;10:199–204.
16. European Stroke Initiative: European Stroke Initiative recommendations for stroke management. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:335–351.
17. The National Institute for Clinical Excellence, NICE: Clopidogrel and modified-release dipyridamole in the prevention of occlusive vascular events, 2005,21-22.
18. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplate–let therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
19. Algra A, van Gijn J: Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:197–199.
20. The Dutch TIA Trial Study Group: A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261–1266.
21. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C: The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: Final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044–1054.
22. Hans-Christoph Diener, Julien Bogousslavsky, Lawrence M Brass, Claudio Cimminiello, Laszlo Csiba,

Markku Kaste, Didier Leys, Jordi Matias-Guiu, Hans-Jürgen Rupprecht, on behalf of the MATCH investigators: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 2004; 364: 331–37.

23. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–1339.
24. Bhatt DL, Kapadia SR, Yadav JS, Topol EJ: Up-date on clinical trials of antiplatelet therapy for cerebrovascular diseases. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(suppl 5):34–40.
25. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A: European Stroke Prevention Study. 2. dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1–13.
26. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. *BMJ* 1994;308:81-106.
27. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989;321:501-7.
28. Page Y, Tarby B, Zeni F, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to ticlopidine. *Lancet* 1991;337:774-776,1219.
29. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, Warlow C, Hafner B, Thompson E, Norton S: Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313–316.
30. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129–135.
31. ETDRS Investigators: Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992;268:1292–1300.
32. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755–1762.
33. Meade T: Low dose warfarin and aspirin in preventing IHD. *Practitioner* 1998;242:799–803.
34. Hart RG, Halperin JL, McBride R, Benavente O, Man-Son-Hing M, Kronmal RA: Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events: Meta-analysis and hypotheses. *Arch Neurol* 2000;57:326–332.
35. de Gaetano G: Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: A randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001;357:89–95.
36. Paul M Ridker, M.D., Nancy R. Cook, Sc.D., I-Min Lee, M.B., B.S., David Gordon, M.A., J. Michael Gaziano, M.D., JoAnn E. Manson, M.D., Charles H. Hennekens, M.D., and Julie E. Buring, Sc.D. : A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *N Engl J Med* 2005;352.
37. International Stroke Trial Collaborative Group: The International Stroke Trial (IST): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569–1581.
38. Chinese Acute Stroke Trial (CAST): Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1999;349:1641–1649.
39. Jiang He. MD, PHD; Paul K. Whelton MD, MSc; Brain Vu, BA; Micheal J. Klag, MD, MPH : Aspirin and Risk of Hemorrhagic Stroke: A Meta-analysis of Randomized Control Trials. *JAMA* 1998, 280; 1930-1935.