

咖啡對健康的影響

文、圖 / 張金堅 邱月暇* 蔡崇煌**

澄清綜合醫院中港院區外科
長庚大學管理學院醫務管理學系*
澄清綜合醫院中港院區家庭醫學科**
東海大學運動休閒與健康管理系**

前言

咖啡、茶及酒類飲料是世界三大飲品，足見其流行，因此三者與健康的關係一直頗受重視，但大抵缺乏嚴謹的實驗設計，存有不少的爭議或未定論。咖啡一詞源自希臘語 Kaweh，意思是力量與熱情，阿拉伯語 Qahwah 意思是植物飲料。日常飲用的咖啡，是用咖啡豆配合各種不同的烹煮器調製出來的，咖啡豆是咖啡樹果實內的果仁，用各種烘焙方法製成，因此咖啡因及其他化合物含量可能因製程而不同。過去的觀念認為咖啡因 (caffeine) 有刺激及成癮作用，所以喝咖啡一般不被認為是一種健康行為，且認為咖啡可能影響身體健康，但隨著一些植物性化合物 (植化物; phytochemicals) 在咖啡的多方探討，發現其有不少好處，至目前為止，已有不少咖啡的研究，可惜的是皆未有較嚴謹的實驗設計，因此亦尚無法確認其與疾病的因果關係⁽¹⁾。在東方喝茶風氣較盛，但年輕人反較流行喝咖啡，在已開發的歐美及澳洲大部份國家，咖啡消費量遠勝於茶，光在美國每日即有大約一億五千萬人喝咖啡，可見其每日影響著數億人的生活，甚至是健康，因此值得研究，本文就咖啡對健康的影響做一探討。

咖啡中的生物活性化合物

咖啡含有千種以上複雜內含物，除了咖啡因外，其他如酚類化合物 (phenols)，含綠原酸 (chlorogenic acid)、咖啡酸 (caffeic acid) 和內酯類 (lactones) 等，二萜 (diterpenes) 含咖啡醇 (cafestol) 和咖啡豆醇 (kahweol)⁽¹⁾ (圖 1)，菸鹼酸 (niacin) 和維生素 B3 的前趨物葫蘆巴鹼 (trigonelline) 等，葫蘆巴鹼每 100 公克的咖啡約含 0.3-1.3%，是咖啡苦味的主要來源之一，也是一種傳統的中藥成分，可能可用於治療糖尿病，但有除去咖啡因 (decaffeinated) 的咖啡研究發現其並無此功效⁽²⁾，也有研究發現其可避免細菌黏附在牙齒上，保護牙齒免遭細菌侵蝕⁽³⁾，但長期喝咖啡亦易導致色素沉著的咖啡牙，影響外觀。此外，咖啡亦含有豐富的維生素 B3、鎂 (magnesium) 和鉀 (potassium) 等成份。再者其有許多不同的釀造、沖泡方法及添加物，可能影響每個化合物含量，亦可能影響其作用，因此不易瞭解其生理效應，添加物之含有反式脂肪的

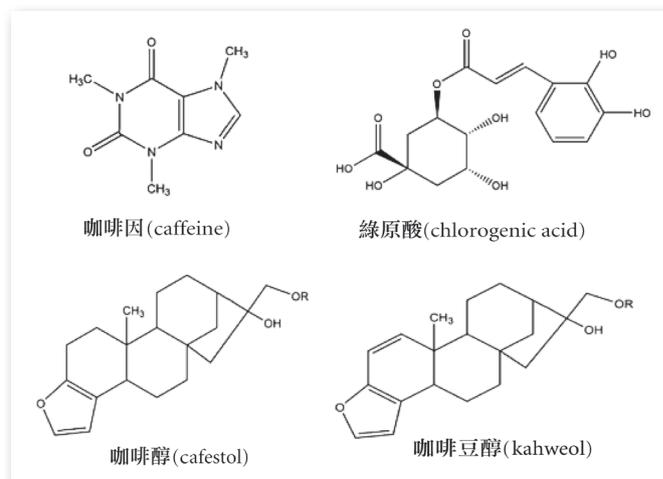


圖 1 咖啡中重要活性化合物的分子結構⁽¹⁾。

奶精和糖等，可能對健康造成負面影響。至目前為止，較為人知及較重要活性化合物為咖啡因、綠原酸和二萜⁽¹⁾等。

咖啡因 (caffeine)

咖啡因 (化學式為 C₈H₁₀N₄O₂)，又叫作咖啡鹼，是一種含氮的生物鹼，亦即三甲基黃嘌呤，是一種天然殺蟲劑，在超過數十種植物的果實、葉片和種子中能夠發現咖啡因，它能使以這些植物為食的昆蟲麻痺，因而達到殺蟲的效果。對人而言是一種中樞神經興奮劑，能暫時驅走睡意並恢復精力，因此咖啡因也是世界上最普遍被使用的精神藥品。世界上最主要的咖啡因來源是咖啡豆，咖啡中的含量有極大程度上依賴於咖啡豆的品種和其製程，甚至同一棵樹上的咖啡豆中的咖啡因含量都有很大的不同。一般來說，一杯咖啡中咖啡因的含量，隨著製備方法的不同，例如煮沸、過濾、蒸汽濃縮等，可能從 40-300 毫克 (mg) 不等，每日攝取量不宜多於 400 mg⁽⁴⁾，太大劑量會中毒。因為烘焙能減少咖啡豆裡的咖啡因含量。

咖啡因的半衰期，在不同個體之間差異極大，主要與年齡、肝功能、是否懷孕、同時攝入的其他藥物、及肝臟中與咖啡因代謝相關酶的數量等有關，健康成人的咖啡因的半衰期大約 3-7 個小時，有嚴重的肝臟疾病時，咖啡因會累積，某些因素也會縮短咖啡因的半衰期，例如吸菸。95% 咖啡因在肝臟中，由細胞色素 P450 (cytochrome P450) 氧化酶，特別是 1A2 異構體 (isoform CYP1A2)，少部份由 CYP2E1

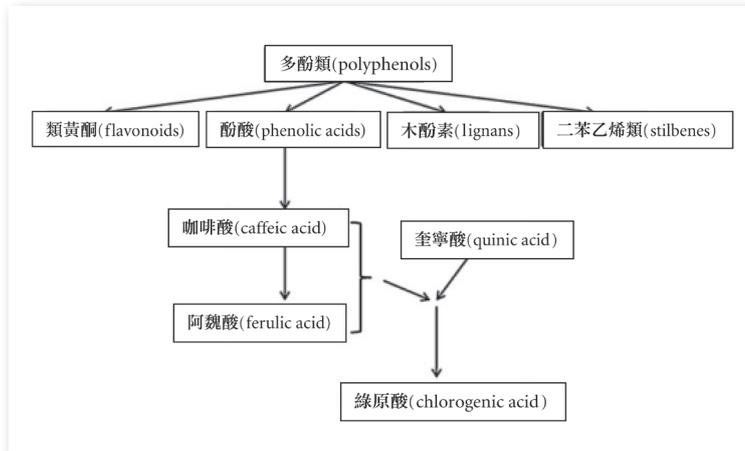


圖2 酚酸(phenolic acids)在咖啡中是最豐富的多酚，酚酸代謝形成咖啡酸及阿魏酸，加入奎寧酸即成綠原酸。

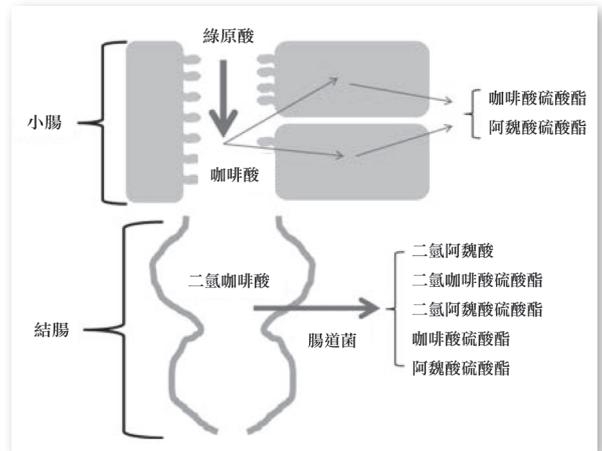


圖3 綠原酸的代謝。

所代謝，形成三種不同的二甲基黃嘌呤(methylxanthine)，如副黃嘌呤(paraxanthine)、可可鹼(theobromine)及茶鹼(theophylline)等，其中theophylline具支氣管擴張作用，緊急氣喘時可給病人喝兩杯濃咖啡，因咖啡有支氣管藥物的功效，常喝咖啡者可能較少氣喘發作。

咖啡因是腺苷酸受體的拮抗劑(antagonist of adenosine receptors)，腺苷酸有A₁、A_{2A}、A_{2B}及A₃共4種受體⁽⁵⁾，分佈於中樞神經系統(centralnervoussystem)、血管內皮(vascular endothelium)、心臟、肝臟、消化道、脂肪組織和肌肉等處，因此咖啡因對身體有多系統的影響，但其亦可能再由遺傳、年齡、性別、藥物和其他環境因素所改變。

綠原酸(chlorogenic acid)

咖啡富含多酚類(polyphenols)，包括類黃酮(flavonoids)、酚酸(phenolicacids)、木酚素(lignans)和二苯乙烯類(stilbenes)，具有抗氧化作用(antioxidant)⁽⁶⁾(圖2)，其中之酚酸及其衍生物綠原酸更富含於咖啡，綠原酸是由酚酸代謝之咖啡酸及阿魏酸，加入奎寧酸所形成，其代謝尚不是很清楚，目前所知主要在小腸和結腸代謝，其中腸道菌扮演重要的角色(圖

表1 咖啡醇和咖啡豆醇濃度和每日喝5杯之血清膽固醇

	咖啡醇 (mg/cup)	咖啡豆醇 (mg/cup)	膽固醇 (mg/dL) (5 cups/d)	三酸甘油酯 (mg/dL) (5 cups/d)
Scandinavian (n=14)	0.6-9.7	0.8-11.7	7.0	7.2
Turkish/Greek (n=11)	0.4-0.8	0.08-8.6	8.9	9.1
French press (n=5)	1.8-4.4	2.1-6.4	8.1	8.5
Espresso (n=10)	0.2-2.2	0.16-3.12	3.5	3.3
Singapore (filtered sock) (n=14)	0.02-0.23	0.01-0.06	0.4	<0.65

每杯(cup)定義為120 mL

3)，隨著烘焙及飲用量不同，每次約飲用20-675 mg綠原酸。

二萜(diterpenes)

二萜中的咖啡醇和咖啡豆醇出現在咖啡油中，是其咖啡脂肪的主要來源，隨著不同泡法，其濃度差異亦很大，膽固醇約0.4-8.9 mg/dL(5cups/天)，三酸甘油酯約<0.65-9.1 mg/dL⁽⁷⁾。咖啡醇(cafestol)和咖啡豆醇(kahweol)含量如表1所示，研究發現經過濾的咖啡(filtered coffee)較不會造成血脂肪上升，未過濾的咖啡中的咖啡醇，可能是造成高血脂的原因之一。

咖啡對健康的影響

咖啡因代謝物有以下的作用，例如1.抑制磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)，使環狀腺苷酸(cyclic

adenosine monophosphate, cAMP) 上升而有強心作用、2. 為中央及周邊神經系統腺苷酸受體的拮抗劑 (adenosine receptor antagonist)，可減少腺苷酸的神經及心臟抑制作用、3. 促進兒茶酚胺 (catecholamine) 釋放等。其中 cAMP 是一種細胞內很重要的信息傳遞分子，稱為細胞內信使 (intracellular messenger) 或第二信使 (second messengers)，由腺苷酸環化酶 (adenylate cyclase) 催化三磷酸腺苷 (ATP) 生成，其再由 PDE 水解成不具活性 5-AMP，其中 PDE 可由咖啡因抑制，因此咖啡可提昇 cAMP 濃度。

咖啡中咖啡因外尚有其他物質，其中部分具有抗氧化作用，可能對健康有益，例如多酚類，包含咖啡酸及綠原酸，可抑制去氧核糖核酸 (DNA) 甲基化，以避免腫瘤抑制基因及 DNA 修復酵素變少，但增加咖啡風味的添加物，如含反式脂肪的奶精，可能對健康造成負面影響。

耐受性

談及咖啡對健康的影響，首先要考量人體對其的耐受度，1981 年前的研究即發現血壓、心率、兒茶酚胺 (catecholamines) 和腎素 (renin) 在服用咖啡因 4 天至 5 天⁽⁸⁾ 即有耐受性，但亦並非每個人皆如此，由雙胞胎的比較研究，推測此個體間的差異可能與遺傳有關⁽⁹⁾。

除了咖啡因外，咖啡尚含有多種複雜內含物，且咖啡因拮抗的腺苷酸受體分佈於全身，因此其作用是多器官多系統，但可能再由遺傳、年齡、性別、其他藥物和環境因素所改變，以下就咖啡對身體的影響做一說明。

血脂

咖啡在血脂方面的保護作用，如降低低密度脂蛋白膽固醇/高密度脂蛋白膽固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C; high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 比值及氧化態 (ox) LDL-C，傷害作用如提高總膽固醇、LDL-C 及三酸甘油酯，但目前尚沒有確實有利或傷害的明確結論⁽¹⁾。

高血壓

純粹咖啡因在短期有升壓作用，對於較不常接觸咖啡者及高血壓患者，咖啡因更易造成血壓上升，但咖啡中尚有其他成份，例如有抗氧化作用的綠原酸，其具改善血管內皮功能和減少血壓昇高的作用⁽¹⁰⁾。再

者咖啡因對血壓、心率、兒茶酚胺和腎素有耐受性，因此有些研究發現長期喝咖啡並不會造成高血壓。

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD)

由於過去一系列的實驗或與血壓變化、血脂肪、及胰島素抗性的咖啡臨床研究，導致許多有關咖啡和 CVD 的探討，如冠狀動脈心臟疾病 (coronary heart disease, CHD) 或中風。因咖啡及咖啡因在血壓的急性影響，如咖啡可能短暫提高中風危險性⁽¹¹⁾，導致普遍認為咖啡是有害的，但目前有統合分析 (meta-analysis) 發現咖啡可降低 10-20% 中風危險性，及減少患糖尿病的風險⁽¹²⁾ 等等好處。

冠狀動脈心臟病

有些病例對照研究 (case-control studies) 發現咖啡與 CHD 有關，但有些世代研究 (cohort studies) 發現結果差異頗大，最後以統合分析⁽¹³⁾，發現咖啡並不會影響 CHD，甚至有研究發現在女性尚有心臟保護效果 (relative risk 0.82; 95% CI 0.73-0.92; $p < 0.001$)。研究發現適量飲用咖啡，則無臨床冠狀動脈粥樣硬化的發病率較低，乃至以後無明顯臨床明顯的心血管疾病，此可能與喝咖啡者之血管壁內較少有鈣質的累積有關⁽¹⁾。

腦中風

目前對於腦中風的研究較少，統合分析研究發現咖啡會降低 10-20% 中風之風險⁽¹⁴⁾，但另一統合分析研究發現，不常喝咖啡者，偶喝咖啡可能短暫提高中風之風險 (RR 2.0, 1.4-2.9, $p < 0.001$)⁽¹¹⁾。

心律不整

研究發現一天喝超過 8 杯咖啡會增加心律不整的機會，且本身有心臟疾病者更會造成心律不整，其可能與兒茶酚胺有關，但一般人並不會喝如此大量。此外，這些研究只考量咖啡因，而忽略了咖啡中的抗氧化的潛在影響，再者有些觀察性研究發現長期喝咖啡並不會導致心房性 (atrial) 或心室性 (ventricular) 的心律不整⁽¹⁾。

代謝症候群

2007 年邱等人⁽¹⁵⁾ 利用社區整合式篩檢資料進行代謝症候群 (metabolic syndrome) 家族聚集性研究，於社區篩檢過程中除了抽血生化檢驗值檢測外，同時以問卷進行飲食及生活習慣收集，該研究結果顯示代謝症候群確實有家族聚集現象，此外調整其他變項後

發現有嚼食檳榔、有喝咖啡習慣者與代謝症候群具有顯著相關，進一步以高教育程度及低教育程度分層分析，發現喝咖啡習慣於低教育程度者呈現危險性相關，但在高教育程度者，喝咖啡習慣反而具有保護關係，是否在不同教育程度之間其喝咖啡行為有所差異，例如在低教育程度喝咖啡時有加入糖或奶精比率較高，或高教育程度者喝純黑咖啡比較多，皆需要進一步資料進行分析，該研究也顯示出針對咖啡研究並無法針對單一喝咖啡有無進行收集，而需要進一步收集喝咖啡有無添加物使用（例如甜酒、奶精、糖、牛奶）、甜點攝取等等進行更仔細資訊收集方能對咖啡有深入性的探討。

糖尿病

有研究發現喝咖啡可以降低糖尿病風險、改善胰島素 (insulin) 敏感性、改善飯後血糖，且與劑量相關。每天多喝一杯咖啡，可以降低7%的糖尿病相對危險性。國內林氏等人⁽¹⁶⁾的研究也支持喝咖啡可降低糖尿病風險，因此對於國人，咖啡可能是糖尿病的保護因子。再者研究發現，在歐美喝咖啡愈多的人，其一般亦同時有吸菸、少運動、吃較多不健康的食品的習慣，因此若把上述的生活方式加上加以調整，喝咖啡跟減少得糖尿病的風險可能會更加明顯，亦有些研究可能低估了咖啡減少糖尿病的效果。咖啡減低糖尿病發生的機轉仍不清楚，咖啡因可能不是主因，有可能是咖啡中的抗氧化物，如綠原酸及植酸 (phytic acid) 的作用，有人用咖啡中最主要的成分綠原酸及葫蘆巴鹼做實驗，研究發現其在短期間內可使葡萄糖代謝及胰島素作用的改善，有些研究發現有些咖啡中的其他植化物可阻止葡萄糖自腸內吸收。還有其中的礦物質，如鎂在咖啡中相當多，有可能增強胰島素的敏感性及分泌。但有研究認為，咖啡可減輕身體的發炎並增加 HDL-C 亦是可能的原因。Zhang 在 Strong Heart Study 研究美國特別易感糖尿病族群之 1141 名本地人，在 7.6 年追蹤咖啡消費量較高（12 杯/天）者，發現可減少 67% 患糖尿病的風險 (hazard ratio: 0.33, 95% CI 0.13-0.81)⁽¹²⁾，但有除去咖啡因的咖啡研究，發現並無此功效⁽²⁾。

肝病

有研究發現，飲用咖啡與天門冬氨酸轉氨酶 (aspartate aminotransferases, AST)， γ -谷氨酸轉移

酶 (gamma-glutamyltransferase, GGT) 和丙氨酸轉氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 的下降相關，也有研究發現咖啡可減少肝硬化。咖啡對肝臟的保護作用機轉尚不清楚，其中咖啡因會拮抗腺苷酸受體 A2，此反而是有害，所以其保護作用要考量咖啡因外的其他因素⁽¹⁾。

有一些研究發現，無論是病毒、酒精、藥物或其他因素，習慣性的飲用咖啡可以保衛肝細胞的損害，意味著其可減少肝功能異常、肝硬化或肝癌的風險⁽¹⁾，不過有些認為咖啡對於 A 肝、B 肝或 C 肝等病毒性肝炎無效，咖啡之所以能減輕肝病惡化，有一推論是認為喝咖啡比較不會得糖尿病，而糖尿病跟肝病息息相關。另外推論則是認為減輕體內的發炎反應，咖啡能和緩肝臟發炎，因此也能減少肝臟纖維化及肝硬化的發生、第三推論則是咖啡的抗氧化作用，因而減輕對肝臟的損害。此外，在老鼠身上的動物實驗，咖啡因被證實是可以抑制肝癌發生，除了咖啡因，咖啡內之多種化合物，包括二萜、多酚，或許都有些作用，但仍有待進一步的研究。

神經系統疾病

咖啡豆醇 (kahweol) 可以保護神經細胞不被傷害，例如其可保護導致帕金森氏症有關的神經毒素 6-羥基多巴胺 (neurotoxin 6-hydroxydopamine, 6-OHDA) 神經元細胞免於死亡，研究發現咖啡豆醇能經由磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 和 p38 / Nrf2 的途徑，誘導血紅素加氧酶-1 (heme oxygenase-1)，經由 6-羥基衍生的氧化壓力 (6-hydroxydopamine-derived oxidative stress) 以保護多巴胺神經元⁽¹⁷⁾。

咖啡可藉由多重機轉降低得到巴金森氏症的相對風險，且與劑量有關，其保護的機轉，除上述外，目前亦有使用全基因組為基礎 (genome wide-based) 的技術研究，提出可能是咖啡和谷氨酸受體基因 GRIN2A 有關⁽⁹⁾，但對於接受荷爾蒙補充療法的停經後婦女，則無保護效果。

有關阿茲海默氏症的流行病學研究，目前不多且具有爭議，有綜合研究發現流行病學的證據尚不一致，但有學者認為整體而言，較傾向其具有保護作用。有些研究支持咖啡可以減少認知功能下降、失智或阿茲海默氏症，中年時期每天喝 3-5 杯的咖啡，可以降低老年時期失智的危險性達 65%，其預防阿茲海

默氏症在中樞神經系統中的認知功能減退可能與咖啡因、綠原酸或兩者的共同作用有關⁽¹⁾。

癌

咖啡中咖啡因外的其他物質，例如多酚類，包含咖啡酸及綠原酸為抗氧化物，可能對健康有益，其可抑制去氧核糖核酸(DNA)的甲基化，而避免腫瘤抑制基因及DNA修復酵素變少。這些含酚羥基的天然酚類化合物通常以酯類型式存在，可吸收自由基，抑制脂質過氧化反應，保護細胞膜結構和功能，酚酸也具有抗發炎、抗過敏作用、調節葡萄糖代謝和性荷爾蒙濃度，近年研究發現，酚酸類可促進體內合成穀胱甘肽(glutathione)，可對抗致癌物亞硝酸胺。但世界衛生組織國際癌症研究機構(International Agency for Research on Cancer, IARC)將咖啡酸(caffeic acid)列為2B類致癌物，亦即有可能對人體致癌，但只限於膀胱癌。

咖啡與以下器官癌症的關係，如卵巢(ovary)、胰臟(pancreas)、膀胱(urinary bladder)、攝護腺(prostate)、結腸或直腸(colon or rectum)、肺臟(lung)、胃(stomach)及乳房(breast)等，大部份是中性影響(neutral effect)，其中膀胱、攝護腺及肺癌是增加的。肝癌在2個統合分析及之後的臨床研究發現有改善作用，其他如口腔-咽癌(oral cavity-pharynx cancer)、子宮內膜(endometrium)及整體癌症(total cancer)皆有改善作用⁽¹⁾。以下提出2個在國內的研究為例說明之。

攝護腺(前列腺)癌

2005年陳等人⁽¹⁸⁾於台北榮總以醫院病例對照研究設計進行攝護腺癌致病因子探討，於1996年共蒐集237名攝護腺癌病人，同時於該醫院一般門診排除癌症、心血管疾病、攝護腺腫大、內分泌性疾病後，於該醫院完成481位對照組收集，利用結構式問卷進行飲食及其環境暴露相關因子進行收集，調整其他因素後，與無喝咖啡習慣者比較，有喝咖啡與攝護腺癌之危險對比值為1.88倍(95%信賴區間1.07, 3.30)，但透過何機制尚不清楚。

鼻咽癌

鼻咽癌是東南亞國家比較常見之癌症，研究已經瞭解Epstein-Barr virus (EBV)感染與鼻咽癌息息相關，但長期環境暴露或吸菸也都會導致鼻咽癌發生。

2012年許等人⁽¹⁹⁾利用台灣於1991-1994年於台北市及新北市收集之378名鼻咽癌個案並以年齡、性別、居住社區進行對照組配對，共計372名對照個案，除了EB病毒外，進一步針對飲食習慣進行分析。調整人口學變項、鼻咽癌家族病史、抽菸及熱量攝取量、環境甲醛暴露狀況等變項後，發現每週平均喝0.5次以上咖啡具有顯著降低鼻咽癌風險，且具有顯著劑量效應(dose-response)，此外針對EBV病毒血清抗體為陽性者進行分析，於該族群中保護作用更顯著。

咖啡的副作用

除了上述的優缺點外，精神疾病診斷與統計手冊第四版(DSM-IV)所驗證的由咖啡因引起的精神疾患包括咖啡因過度興奮、咖啡因焦慮症、咖啡因睡眠失調及其他咖啡因相關疾患。由於咖啡因能使胃酸增多，持續的高劑量攝入會導致消化性潰瘍，糜爛性食道炎和胃食道逆流(GERD)。然而，因為無論是正常的咖啡還是除去咖啡因咖啡，都會刺激胃粘膜，增加胃酸分泌，所以咖啡因可能不是咖啡造成此原因的唯一成份，Kim等⁽²⁰⁾用統合分析發現兩者無相關，甚至有些發現反而是負相關。

咖啡依賴

習慣每天喝咖啡的人，一旦突然停止飲用，可能會出現頭痛、嗜睡、情緒躁動、頭腦不清晰、注意力無法集中等現象，稱之為咖啡因戒斷症狀，即使只是每天飲用100mg的咖啡因，仍有可能出現戒斷症狀，這些症狀通常是在停止飲用後12到24小時出現，到48小時會達到高峰，而在重新飲用後可緩解，所以，想要減少對咖啡的倚賴，應該循序漸進地減少咖啡因的攝取，才可避免戒斷症候群⁽¹⁾。

結語

咖啡因有刺激及成癮作用，所以過去認為喝咖啡不是一種健康行為，且認為咖啡可能影響身體健康，但隨著一些植化物的多方探討，發現其亦有不少好處，目前較為人知及重要活性化合物為咖啡因、綠原酸和二萜等。然雖已有不少研究，但皆未有較嚴謹的長期之實驗設計，所以亦尚無法真正確認其與疾病的因果關係。本文就部份心血管疾病、糖尿病、肝病、神經系統疾病、癌及其副作用做一簡略回顧，發現其

部份效用確未定論或有爭議，因此適度運動和健康飲食還是最重要，喝咖啡可能只是提升健康生活型態之另一選項，而增加咖啡風味的添加物，如奶精因含反式脂肪，可能對健康造成負面影響，宜避免之。

參考文獻

1. Cano-Marquina A, Tarin JJ, Cano A: The impact of coffee on health. *Maturitas* 2013;75:7-21.
2. van Dijk AE, Olthof MR, Meeuse JC, et al.: Acute effects of decaffeinated coffee and the major coffee components chlorogenic acid and trigonelline on glucose tolerance. *Diabetes Care* 2009;32:1023-1025.
3. Meckelburg N, Pinto KC, Farah A, et al.: Antibacterial effect of coffee: calcium concentration in a culture containing teeth/biofilm exposed to *Coffea Canephora* aqueous extract. *Lett Appl Microbiol* 2014;59:342-347.
4. Heckman MA, Weil J, Gonzalez de Mejia E: Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *J Food Sci* 2010;75:R77-87.
5. Trice I, Haymes EM: Effects of caffeine ingestion on exercise-induced changes during high-intensity, intermittent exercise. *Int J Sport Nutr* 1995;5:37-44.
6. Wang Y, Ho CT: Polyphenolic chemistry of tea and coffee: a century of progress. *J Agric Food Chem* 2009;57:8109-8114.
7. Naidoo N, Chen C, Rebello SA, et al.: Cholesterol-raising diterpenes in types of coffee commonly consumed in Singapore, Indonesia and India and associations with blood lipids: a survey and cross sectional study. *Nutr J* 2011;10:48.
8. Ammon HP, Bieck PR, Mandalaz D, et al.: Adaptation of blood pressure to continuous heavy coffee drinking in young volunteers. A double-blind crossover study. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:701-706.
9. Hamza TH, Chen H, Hill-Burns EM, et al.: Genome-wide gene-environment study identifies glutamate receptor gene *GRIN2A* as a Parkinson's disease modifier gene via interaction with coffee. *PLoS Genet* 2011;7:e1002237.
10. Zhao Y, Wang J, Ballevre O, et al.: Antihypertensive effects and mechanisms of chlorogenic acids. *Hypertens Res* 2012;35:370-374.
11. Mostofsky E, Schlaug G, Mukamal KJ, et al.: Coffee and acute ischemic stroke onset: the Stroke Onset Study. *Neurology* 2010;75:1583-1588.
12. Zhang Y, Lee ET, Cowan LD, et al.: Coffee consumption and the incidence of type 2 diabetes in men and women with normal glucose tolerance: the strong heart study. *NMCD* 2011;21:418-423.
13. Wu JN, Ho SC, Zhou C, et al.: Coffee consumption and risk of coronary heart diseases: a meta-analysis of 21 prospective cohort studies. *Int J Cardiol* 2009;137:216-225.
14. Larsson SC, Orsini N: Coffee consumption and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2011;174:993-1001.
15. Chiu YH, Lin WY, Wang PE, et al.: Population-based family case-control proband study on familial aggregation of metabolic syndrome: finding from Taiwanese people involved in Keelung community-based integrated screening (KCIS no. 5). *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75:348-356.
16. Lin WY, Xavier Pi-Sunyer F, Chen CC, et al.: Coffee consumption is inversely associated with type 2 diabetes in Chinese. *Eur J Clin Invest* 2011;41:659-666.
17. Hwang YP, Jeong HG: The coffee diterpene kahweol induces heme oxygenase-1 via the PI3K and p38/Nrf2 pathway to protect human dopaminergic neurons from 6-hydroxydopamine-derived oxidative stress. *FEBS Lett* 2008;582:2655-2662.
18. Chen YC, Chiang CI, Lin RS, et al.: Diet, vegetarian food and prostate carcinoma among men in Taiwan. *Br J Cancer* 2005;93:1057-1061.
19. Hsu WL, Pan WH, Chien YC, et al.: Lowered risk of nasopharyngeal carcinoma and intake of plant vitamin, fresh fish, green tea and coffee: a case-control study in Taiwan. *PloS ONE* 2012;7:e41779.
20. Kim J, Oh SW, Myung SK, et al.: Association between coffee intake and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Dis Esophagus* 2014;27:311-317.