

利培酮联用益生菌治疗酒精所致精神病性障碍的疗效分析

张海东^{1*}, 张 寒², 王媛媛³, 董继承^{2#}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛市精神卫生中心精神一科, 山东 青岛

³临沂市荣军医院睡眠与心身医学科, 山东 临沂

收稿日期: 2024年4月13日; 录用日期: 2024年5月8日; 发布日期: 2024年5月13日

摘 要

目的: 探讨利培酮联合益生菌对酒精所致精神病性障碍患者的治疗效果。方法: 选取2020年8月~2023年8月收治的100例酒精所致精神障碍患者, 按照计算机生成的序列被随机分配为对照组(基础治疗 + 利培酮, 50例)与观察组(基础治疗 + 利培酮 + 益生菌, 50例)。比较两组治疗前及治疗8周后临床疗效、阳性与阴性症状量表(PANSS)评分、认知功能、酒精控制情况相关评分及不良反应有无差异。结果: 治疗前两组PANSS量表、洛文斯顿作业疗法认知评定量表(LOTCA量表)均无统计学差异; 治疗后观察组临床总有效率、LOTCA量表评分显著高于治疗前及对照组($P < 0.05$), 观察组密歇根酒精调查表评分(MAST)、宾夕法尼亚酒精渴求量表评分(PACS)均低于治疗前及对照组($P < 0.05$), PANSS阳性量表与阴性量表得分、精神病理评分及不良反应发生情况未见明显差异($P > 0.05$)。结论: 利培酮联合益生菌治疗酒精所致精神病性障碍总疗效好, 可有效改善患者认知功能, 且不会增加明显副作用, 安全性良好。

关键词

利培酮, 益生菌, 酒精所致精神病性障碍, 疗效分析

Analysis of the Therapeutic Effect of Risperidone Combined with Probiotics in the Treatment of Alcohol-Induced Psychiatric Disorders

Haidong Zhang^{1*}, Han Zhang², Yuanyuan Wang³, Jicheng Dong^{2#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张海东, 张寒, 王媛媛, 董继承. 利培酮联用益生菌治疗酒精所致精神病性障碍的疗效分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 654-660. DOI: 10.12677/acm.2024.1451474

¹Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong²Department I of Psychiatry, Qingdao Mental Health Center, Qingdao Shandong³Department of Sleep and Psychosomatic Medicine, Linyi Rongjun Hospital, Linyi ShandongReceived: Apr. 13th, 2024; accepted: May 8th, 2024; published: May 13th, 2024

Abstract

Objective: To explore the therapeutic effect of risperidone combined with probiotics on patients with alcohol-induced psychiatric disorders. **Methods:** 100 patients with alcohol-induced mental disorders admitted to Rongjun Hospital in Linyi City from August 2022 to August 2023 were randomly assigned to a control group (basic treatment + risperidone, 50 cases) and an observation group (basic treatment + risperidone + probiotics, 50 cases) according to a computer-generated sequence. Compare the clinical efficacy, Positive and Negative Syndrome Scores (PANSS), cognitive function, patient alcohol control scores, and adverse reactions between the two groups before and after 8 weeks of treatment. **Results:** There was no statistically significant difference in PANSS and Loewensteinscores (LOTCA scores) between the two groups before treatment. After treatment, the total clinical effectiveness rate and LOTCA scores of the observation group were significantly higher than those of the pre-treatment and control groups ($P < 0.05$), and the Michigan Alcoholism Screening Test (MAST) and Penn Alcohol Craving Scale (PACS) scores of the observation group were lower than those of the pre-treatment and control groups ($P < 0.05$). The scores of PANSS positive and negative scales, the scores of psychopathology and the incidence of adverse reactions did not show significant differences ($P > 0.05$). **Conclusion:** The combination of risperidone and probiotics has a good overall efficacy in the treatment of alcohol-induced psychiatric disorders, which can effectively improve patients' cognitive function without significant side effects and has good safety.

Keywords

Risperidone, Probiotics, Alcohol-Induced Psychiatric Disorders, Treatment Effect Analysis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

伴随着我国经济的飞速发展和公众的生活水平的提升，饮酒已成为公众生活的普遍现象。但长期以来，危险使用酒精一直是影响全世界人口健康的一个重大风险因素，并且现代医学认为酒精是神经系统拮抗剂的一种，长时间酗酒会致使患者中枢神经系统异常，进一步会引发精神障碍。酒精所致精神病性障碍患者主要表现为生动的幻觉和妄想、人物定向障碍、精神运动性障碍以及异常的情感表现等多种精神病性症状[1]，如果不能有效治疗会影响生活自理能力，给家庭和社会造成严重负担。2019 年对中国人精神疾病调查中发现，我国 12 个月酒精使用障碍患病率为 1.8%，终身患病率为 4.4% [2]。目前治疗方法主要为药物治疗，作为一线抗精神病药物的利培酮常用来控制酒精所致精神病性障碍的精神症状，但单纯使用该药物效果不佳。而益生菌作为近年来较为关注的功能食品组分，在改善人体健康方向前景广阔，早有多项研究证明它具有广泛的生理作用：1) 调节机体免疫力[3]；2) 在肠-脑之间可能有重要调

节作用,能部分或全部恢复互利共生细菌的紊乱,既改善胃肠功能,又调节脑功能,支持“微生物-肠-脑轴”在许多神经精神疾病的病理进程中的作用[4]。鉴于此,本研究将利培酮联合益生菌用于治疗酒精所致精神病性障碍患者,验证联合治疗的有效性和安全性。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取2020年8月至2023年8月就诊于青岛市精神卫生中心、临沂市荣军医院的酒精所致精神病性障碍患者100例。

纳入标准:1) 满足DSM-5酒精所致精神病性障碍诊断标准;2) 汉族;3) 年龄18~60岁;4) 阳性与阴性症状量表(PANSS)评分超过60分的患者,具有典型幻觉、妄想、人格变化的临床表现;5) 临床资料完整;6) 患者及家属知情同意本次研究;7) 酒精中毒急性期患者经治疗后无震颤谵妄等急性中毒表现后,仍有明显幻觉、妄想、人格改变等临床表现时准入。排除标准:1) 其它精神病性障碍及其他精神活性物质滥用等;2) 明确中枢神经系统疾病如卒中、肿瘤、帕金森氏病、癫痫、脑损伤史;3) 伴有其他严重器官功能障碍,专科医生建议停药治疗者;如感染、糖尿病、高血压,既往有消化道出血史、克罗恩病等;4) 临床显著心电图异常;5) 怀孕或哺乳者;6) 严重的过敏史。

使用计算机生成的序列将患者随机分配为两组,最终观察组、对照组各入选50例。其中,对照组男44例,女6例;年龄(50.22 ± 5.01)岁;饮酒史(20.28 ± 9.44)年。观察组男45例,女5例,年龄(50.16 ± 5.24)岁;饮酒史(20.16 ± 9.37)年。两组患者性别、年龄、饮酒史均无统计学差异($P > 0.05$)。

本研究已通过山东省临沂市荣军医院伦理委员会批准,并符合《赫尔辛基宣言》等伦理要求。入组患者均已签署知情同意书。

2.2. 方法

2.2.1. 对照组

患者给予补充大剂量B族维生素、戒酒等基础治疗,同时口服利培酮(齐鲁制药有限公司,国药准字H20041808,1mg)治疗,利培酮初始剂量1mg qd,第二周增加到2mg qd,之后根据患者的耐受性进行进一步的调整。

2.2.2. 观察组

观察组患者在对照组患者用药方案的基础上,加用双歧三联活菌胶囊(培菲康,国药准字S10950032,规格0.21g*36粒),每日2次,每次2粒。两组患者治疗周期为2个月。

2.3. 观察指标

1) 采用阳性与阴性症状量表(PANSS)对两组患者精神病性症状严重程度进行评估,该表分为阳性量表、阴性量表各7项,精神病理性量表16项,每项1~7分,分别表示无、很轻、轻度、中度、偏重、重度、极重度。

2) 使用PANSS量表减分率对两组患者的治疗效果进行比对,其中完全治愈评价标准的指标为PANSS减分率 $\geq 75\%$,明显好转的减分率介于50%~75%之间,好转的减分率在25%~50%之间,无效的减分率 $\leq 25\%$ 。总有效率=(痊愈+显著进步+进步)/总例数 $\times 100\%$ 。

3) 参照洛文斯顿作业疗法认知评定量表(LOTCA)对两组患者认知功能进行评估,该表包括26个项目,总分115分,以评分 ≥ 90 分为轻度认知障碍,70~89分为中度认知障碍, ≤ 69 分为重度认知障碍[5]。

4) 使用密西根酒精调查表(MAST)评分、宾夕法尼亚酒精渴求量表(PACS)评估患者治疗前后对酒精

的控制情况。MAST 量表包括躯体、精神、社会功能、职业功能等共 25 个小项，总得分为 25 分，分值越高表明患者的酒精依赖程度越高。PACS 评分量表包括想到酒、闻到酒、看到酒及其他促发事件共四个项目，总得分 28 分，分值越高表明患者的酒精渴求程度越高。

5) 不良反应：使用不良反应量表对两组患者治疗后的不良反应从锥体外系不良反应、睡眠节律紊乱、体重增加、代谢异常、不良反应总发生率这 5 个方面进行比较。

2.4. 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间用独立样本 t 检验，组内用配对样本 t 检验，计数资料用百分率表示，采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 临床疗效比较

通过计算 PANSS 量表的减分率来比较两组的临床治疗结果，结果显示两组在完全治愈、明显好转、好转这 3 个方面相比未发现统计学差异(P 值均 >0.05)，但联合治疗组的无效率明显低于利培酮单用组($P < 0.05$)，而且在总有效率上，联合治疗组的治疗效果优于利培酮单用组的治疗效果，差异具有统计学差异($P < 0.05$)，其中详情见表 1。

Table 1. Comparison of clinical outcomes between the two groups [n(%)]
表 1. 两组患者临床治疗效果比较[n(%)]

组别	人数	完全治愈	明显好转	好转	无效	总体有效
对照组	50	19 (38.00)	15 (30.00)	12 (24.00)	4 (8.00)	46 (92.00)
实验组	50	22 (44.00)	16 (32.00)	14 (28.00)	0 (0.00)	50 (100.00)
χ^2		0.372	0.047	0.21	4.167	39.605
P		0.542	0.829	0.648	0.041	<0.001

3.2. 阳性症状、阴性症状、认知功能比较

两组患者治疗前后阳性症状、阴性症状以及精神病理评分均无统计学意义($P > 0.05$)，但治疗后评分均明显低于治疗前($P < 0.05$)；治疗前两组 LOTCA 量表评分相比无统计学差异($P > 0.05$)，治疗后评分明显升高($P < 0.05$)，且观察组高于对照组，差别具有统计学意义($P < 0.001$)，详情见表 2。

Table 2. PANSS scale and LOTCA scale scores before and after treatment in both groups ($\bar{x} \pm s$)
表 2. 两组患者治疗前后 PANSS 量表及 LOTCA 量表评分($\bar{x} \pm s$)

	PANSS 阳性评分		PANSS 阴性评分		精神病理		LOTCA 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25.46 $\pm$ 5.31	12.02 $\pm$ 2.37*	21.18 $\pm$ 3.39	13.30 $\pm$ 2.63*	40.76 $\pm$ 5.14	30.38 $\pm$ 3.01*	77.3 $\pm$ 4.08	81.5 $\pm$ 4.01*
观察组	25.26 $\pm$ 5.09	11.50 $\pm$ 2.27*	21.56 $\pm$ 3.00	13.26 $\pm$ 2.17*	40.94 $\pm$ 5.18	30.00 $\pm$ 2.98*	77.0 $\pm$ 4.09	88.8 $\pm$ 4.07*
t 值	0.192	0.822	-0.594	0.083	-0.174	0.633	0.828	-8.994
P 值	0.848	0.265	0.554	0.935	0.862	0.528	0.714	<0.001

注：*表示与同组治疗前相比 $P < 0.05$ 。

3.3. 酒精控制力对比

两组患者在治疗前的 MAST、PACS 评分均无统计学意义($P > 0.05$), 但治疗后观察组酒精控制情况相关评分包括 MAST、PACS 均低于对照组($P < 0.05$), 见表 3。

Table 3. Comparison of alcohol control-related scores ($\bar{x} \pm s$)

表 3. 酒精控制力相关评分对比($\bar{x} \pm s$)

	MAST 评分		PACS 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	17.98 $\pm$ 3.01	10.42 $\pm$ 1.92	21.68 $\pm$ 3.63	11.10 $\pm$ 2.11
观察组	17.86 $\pm$ 2.96	8.12 $\pm$ 1.98	21.78 $\pm$ 3.56	9.14 $\pm$ 2.07
t 值	0.167	5.907	-0.139	0.637
P 值	0.867	<0.001	0.890	<0.001

3.4. 两组患者的不良反应比较

两组患者不良反应发生率通过对比并未发现有统计学意义的差异($P > 0.05$), 详情见表 4。

Table 4. Comparison of adverse effects between the two groups [n (%)]

表 4. 两组患者的不良反应比较[n (%)]

组别	例数	锥体外系反应	睡眠节律紊乱	体重增加	代谢异常	总发生率
对照组	50	6 (12.00)	4 (8.00)	2 (4.00)	4 (8.00)	16 (32.00)
观察组	50	5 (10.00)	2 (4.00)	1 (2.00)	3 (6.00)	11 (22.00)
χ^2		1.09	0.71	0.34	0.15	1.27
P 值		0.30	0.40	0.56	0.70	0.26

4. 讨论

长期以来, 酒精滥用一直是危害全球人口健康的重大风险因素[6], 长期酒精滥用会对肝脏、肠道和大脑等多种器官产生一系列强有力的影响, 从而导致酒精性肝病、肠道生态失调和精神障碍等疾病[7]。世界卫生组织曾报告称, 全球有 330 多万人死于酗酒[1]。由于饮食是影响肠道菌群群落结构和功能的主要因素之一, 酒精及其降解产物可改变肠道菌群的组成或多样性, 甚至引起肠道微生物群的生态失调[8]。此外, 在酒精暴露和戒断的情况下, 肠道生态失调会导致神经炎症, 随后导致酒精引起的精神症状——这一理解与“肠脑轴”的概念一致[9]。迄今为止, 已经确定了几种潜在的途径证明肠道微生物群如何参与酒精影响的过程。这些通路包括神经通路(迷走神经) [10]、免疫通路[11]、神经内分泌通路(下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴) [12]、代谢通路[13]和炎症通路[12]等。因此可以预期, 以益生菌为基础, 靶向肠道微生态和肠 - 脑通信的干预方式将成为酒精所致精神障碍防治领域的重要部分。

临床常采用抗精神病药物治疗酒精所致精神障碍患者, 但由于此类患者大部分长期饮酒, 身体状况相对较差, 对药物不良反应耐受性差, 故针对此类患者临床多选用非典型抗精神病药物进行治疗。利培酮为苯并异噁唑衍生物, 对幻觉、妄想等精神病症状及焦虑、抑郁等情感症状治疗效果显著[14]。因此本研究采用利培酮与益生菌协同应用于酒精所致精神障碍患者。经 2 个月治疗后结果显示, 与对照组相比, 研究组的总有效率要高($P < 0.05$), 并且观察组 PANSS 评分明显较低, LOTCA 评分明显较高, 提示益生

菌联合治疗方式有利于减轻患者临床症状, 提高患者认知能力。综合国内外研究, 尽管目前对益生菌在酒精所致精神障碍, 尤其是认知障碍方面的临床研究较少。但已有多项研究结果证实益生菌对抑郁症[15]、阿尔茨海默病[16][17]、精神分裂症[18]等疾病患者的认知功能。究其原因, 益生菌微生物可能直接改变中枢神经系统的生物化学, 例如通过影响脑源性神经营养因子、 α -氨基丁酸、多巴胺和 5-羟色胺等多种神经递质的活动影响中枢神经系统功能[19], 进而影响思想和行为。

同时本研究观察组复饮率显著低于对照组, 表明益生菌的联合应用能够降低酒精所致精神障碍患者的复饮率, 远期疗效更佳。这可能与益生菌对改善成瘾相关行为(如压力反应、焦虑或抑郁样行为)有关。研究发现, 益生菌低聚果糖(fructooligosaccharides, FOS)联合半乳糖低聚糖(galactooligosaccharides, GOS)治疗具有抗炎、抗抑郁和抗焦虑的作用, 通过增加肠道乙酸盐、丙酸盐含量和降低异丁酸盐含量使肠道微生物群正常化, 进而通过微生物-肠-脑轴改变相关行为[20]。研究发现, 这种 FOS + GOS 联合治疗不仅表现出抗焦虑和抗抑郁的作用, 还可以降低诱导应激反应的皮质醇[20]。在人类实验中, 研究者给健康志愿者补充了 FOS 和 GOS, 评估他们的唾液皮质醇降低水平和情绪偏差, 结果显示 FOS 和 GOS 可抑制神经内分泌应激反应[21]。同时还发现在小鼠中使用益生菌 3'-唾液酸乳糖和 6'-唾液酸乳糖可以防止应激诱导的胃肠道微生物群组成改变, 并减轻应激诱发的焦虑样行为[22], 这与上述研究结果相一致。此外结果显示, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 表明联合治疗不增加不良反应, 确保治疗安全性。

综上所述, 利培酮联合益生菌对酒精所致精神障碍的治疗效果较好, 可减轻患者对酒精渴求程度, 提高认知功能, 减少患者复饮的发生, 且该联合治疗方案的应用可进一步丰富酒精所致精神障碍的治疗手段, 为临床治疗提供更多的选择。然而, 不同的菌株作用模式是具有菌株特异性的, 其具体功能及作用途径也一般不同。另一方面, 不同患者及疾病阶段差异、肠道微生物结构组成差异和益生菌制剂工艺的差异使治疗有效性和规范性变得复杂。因此, 未来需寻求高效益的菌种并探索其机制、确定合适的剂量范围, 选用更具针对性的益生菌为治疗酒精所致精神障碍提供支持, 同时促进其在精神障碍疾病方面的发展及应用。

参考文献

- [1] Chen, G., Shi, F., Yin, W., et al. (2022) Gut Microbiota Dysbiosis: The Potential Mechanisms by Which Alcohol Disrupts Gut and Brain Functions. *Frontiers in Microbiology*, **13**, Article 916765. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.916765>
- [2] Huang, Y., Wang, Y., Wang, H., et al. (2019) Prevalence of Mental Disorders in China: A Cross-Sectional Epidemiological Study. *The Lancet Psychiatry*, **6**, 211-224. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30511-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30511-X)
- [3] Lim, S.K., Kwon, M.S., Lee, J., et al. (2017) *Weissella cibaria* WIKIM28 Ameliorates Atopic Dermatitis-Like Skin Lesions by Inducing Tolerogenic Dendritic Cells and Regulatory T Cells in BALB/c Mice. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 40040. <https://doi.org/10.1038/srep40040>
- [4] Fuenzalida, C., Dufeu, M.S., Poniachik, J., et al. (2021) Probiotics-Based Treatment as an Integral Approach for Alcohol Use Disorder in Alcoholic Liver Disease. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 729950. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.729950>
- [5] 张瑜, 张一, 姚秋近, 等. 洛文斯顿作业治疗用认知评定量表在脑外伤早期患者认知功能评定中的效能[J]. 中国康复理论与实践, 2016, 22(1): 84-87.
- [6] Wood, A.M., Kaptoge, S., Butterworth, A.S., et al. (2018) Risk Thresholds for Alcohol Consumption: Combined Analysis of Individual-Participant Data for 599 912 Current Drinkers in 83 Prospective Studies. *The Lancet*, **391**, 1513-1523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30134-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30134-X)
- [7] Zheng, J., Li, Z. and Xu, H. (2023) Intestinal Microbiotas and Alcoholic Hepatitis: Pathogenesis and Therapeutic Value. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 14809. <https://doi.org/10.3390/ijms241914809>
- [8] Zhu, L., Wang, Y., Pan, C.Q., et al. (2023) Gut Microbiota in Alcohol-Related Liver Disease: Pathophysiology and Gut-Brain Cross Talk. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article 1258062. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1258062>

-
- [9] Gorky, J. and Schwaber, J. (2016) The Role of the Gut-Brain Axis in Alcohol Use Disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **65**, 234-241. <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2015.06.013>
- [10] Breit, S., Kupferberg, A., Rogler, G., et al. (2018) Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, **9**, Article 44. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00044>
- [11] Zhang, P., Yang, M., Chen, C., et al. (2020) Toll-Like Receptor 4 (TLR4)/Opioid Receptor Pathway Crosstalk and Impact on Opioid Analgesia, Immune Function, and Gastrointestinal Motility. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 1455. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01455>
- [12] Gracie, D.J., Hamlin, P.J. and Ford, A.C. (2019) The Influence of the Brain-Gut Axis in Inflammatory Bowel Disease and Possible Implications for Treatment. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **4**, 632-642. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30089-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30089-5)
- [13] Kennedy, P.J., Cryan, J.F., Dinan, T.G., et al. (2017) Kynurenine Pathway Metabolism and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Neuropharmacology*, **112**, 399-412. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.07.002>
- [14] Bhat, A.A., Gupta, G., Afzal, O., et al. (2023) Neuropharmacological Effect of Risperidone: From Chemistry to Medicine. *Chemico-Biological Interactions*, **369**, Article 110296. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110296>
- [15] Schneider, E., Doll, J.P.K., Schweinfurth, N., et al. (2023) Effect of Short-Term, High-Dose Probiotic Supplementation on Cognition, Related Brain Functions and BDNF in Patients with Depression: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, **48**, E23-E33. <https://doi.org/10.1503/jpn.220117>
- [16] Baldi, S., Mundula, T., Nannini, G., et al. (2021) Microbiota Shaping—The Effects of Probiotics, Prebiotics, and Fecal Microbiota Transplant on Cognitive Functions: A Systematic Review. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 6715-6732. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i39.6715>
- [17] Eastwood, J., Walton, G., van Hemert, S., et al. (2021) The Effect of Probiotics on Cognitive Function across the Human Lifespan: A Systematic Review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **128**, 311-327. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.06.032>
- [18] Generoso, J.S., Giridharan, V.V., Lee, J., et al. (2021) The Role of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders. *Brazilian Journal of Psychiatry*, **43**, 293-305. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0987>
- [19] Dinan, T.G. and Cryan, J.F. (2017) The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, **46**, 77-89. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.007>
- [20] Burokas, A., Arboleya, S., Moloney, R.D., et al. (2017) Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-Like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Biological Psychiatry*, **82**, 472-487. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.031>
- [21] Schmidt, K., Cowen, P.J., Harmer, C.J., et al. (2015) Prebiotic Intake Reduces the Waking Cortisol Response and Alters Emotional Bias in Healthy Volunteers. *Psychopharmacology*, **232**, 1793-1801. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3810-0>
- [22] Tarr, A.J., Galley, J.D., Fisher, S.E., et al. (2015) The Prebiotics 3'Sialyllactose and 6'Sialyllactose Diminish Stressor-Induced Anxiety-Like Behavior and Colonic Microbiota Alterations: Evidence for Effects on the Gut-Brain Axis. *Brain, Behavior, and Immunity*, **50**, 166-177. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.025>