

肌肉组织中线粒体功能损伤在脓毒症诱发脏器功能障碍研究进展

王茜蕾¹, 苏斌斌^{2*}

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²空军军医大学第一附属医院重症医学科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年10月23日; 录用日期: 2023年11月17日; 发布日期: 2023年11月23日

摘要

脓毒症是重症监护室(ICU)最常见的疾病,其主要特征是多脏器功能障碍,而线粒体损伤引发的器官功能障碍是脓毒症的主要并发症。线粒体通过产生三磷酸腺苷(ATP)为机体的各种代谢的关键步骤提供能量。肌肉组织中的细胞内含有大量线粒体,氧化磷酸化异常可能损害ATP的生成,导致生物能量不足,细胞受损,诱发脓毒症性器官功能障碍。

关键词

脓毒症, 线粒体, 肌肉组织

Research Progress of Mitochondrial Function Impairment in Muscle Tissue in Organ Dysfunction Induced by Sepsis

Qianlei Wang¹, Binxiao Su^{2*}

¹Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Intensive Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Oct. 23rd, 2023; accepted: Nov. 17th, 2023; published: Nov. 23rd, 2023

Abstract

Sepsis is the most common disease in intensive care unit (ICU), which is characterized by multiple

*通讯作者。

文章引用: 王茜蕾, 苏斌斌. 肌肉组织中线粒体功能损伤在脓毒症诱发脏器功能障碍研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 18242-18248. DOI: 10.12677/acm.2023.13112559

organ dysfunction, and organ dysfunction caused by mitochondrial damage is the main complication of sepsis. Mitochondria produce adenosine triphosphate (ATP) to provide energy for various key metabolic steps in the body. There are a large number of mitochondria in the cells of muscle tissue. Abnormal oxidative phosphorylation may damage ATP generation, lead to bioenergy deficiency, cell damage, and induce septic organ dysfunction.

Keywords

Sepsis, Mitochondria, Muscle Tissue

Copyright © 2023 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. 脓毒症与线粒体

脓毒症是指机体对感染反应失调引起危及生命的器官功能障碍。脓毒症是重症监护室(ICU)最常见的疾病, 尽管进行了积极的治疗, 但与脓毒症相关的死亡率依然高达 35%~40% [1]。脓毒症的主要特征是多脏器功能障碍, 其特征是肺功能受损、肝功能衰竭、心功能障碍、急性肾功能衰竭和弥漫性血管内凝血[2], 而线粒体损伤引发的器官功能障碍是脓毒症的主要并发症[3]。

线粒体是目前最重要的细胞能量提供者, 线粒体通过产生三磷酸腺苷(ATP)为机体的各种代谢的关键步骤提供能量, 线粒体产生 ATP 的机制称为“氧化磷酸化”。氧化磷酸化通过还原烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)和 FADH₂, 将电子从 Krebs 循环转移到构成线粒体电子运输链的酶(复合物 I~IV)和转运体(泛醌和细胞色素 C)中。电子沿着链向下移动时, 质子从线粒体基质泵入膜间空间, 并在线粒体内膜上产生化学渗透梯度。该梯度储存的能量通过 ATP 合酶(复合物 V), 将 ADP 磷酸化为 ATP [4]。

除了在 ATP 生成中的作用外, 线粒体还在许多其他细胞功能中发挥重要作用, 如钙稳态、激素代谢、温度调节、活性氧和氮物种生成、细胞信号传导, 并且是凋亡和细胞死亡的关键调节器。此外, 线粒体膜的完整性对维持线粒体的正常功能至关重要。线粒体内膜通过各种离子和物质调节线粒体功能, 这些线粒体转运蛋白包括钙转运蛋白、钾和阴离子通道以及解偶联蛋白(UCPs)等。因此, 线粒体功能障碍和生物能的日益衰竭被认为是许多疾病病理生理学的中心。线粒体途径也逐渐被探索为潜在的治疗目标[5]。

2. 脓毒症在各个脏器中的影响

2.1. 脓毒症性心肌病(SIC)

脓毒症性心肌病(SIC)通常被定义为由脓毒症引起的心脏左右两侧固有的可逆性收缩和舒张功能障碍[6]。然而, 对于具体的诊断标准没有共识, 不同的研究使用了明显不同的标准来识别 SIC。因此使得 SIC 患病率发生明显变化。

在 SIC 中, 不同程度的容量消耗、血管舒张、血管张力丧失和心肌抑制引起的循环功能障碍, 而随后的低血压可能导致心肌灌注和氧输送减少, 引起心肌缺血。心脏需要大量的能量来维持其持续的收缩活动。心脏只占体重的 0.5%, 但大约占 ATP 消耗的 8%。这种高能量通量是动态的: 心脏只储存足够的能量来支持几次心跳, 即使在静息心率下, 也大约每 10 秒翻转一次整个代谢产物库[7]。氧化磷酸化提供了这种能量供应的绝大部分。由于这种动态的高能通量状态, 使得线粒体占据不同哺乳动物物种心肌细胞体积的 22%至 37% [8]。心肌细胞内含有大量线粒体, 氧化磷酸化异常可能损害 ATP 的生成, 导致生

物能量不足, 使得心肌细胞受损, 引发心脏器官功能障碍。长期以来, 这被认为是脓毒症诱导心脏器官衰竭发展过程中的一个关键现象[4]。

脓毒症诱导心脏器官衰竭中线粒体功能变化已在各种实验室模型中得到证明, 例如, 新生大鼠脓毒症时心脏的线粒体呼吸随时间而减少[9], 成年大鼠脓毒症休克时心脏呼吸活动减少[10]。这些发现增强了在脓毒症中心肌细胞线粒体损伤会更敏感的可能性。

目前尚未有研究直接评估人类脓毒症患者的心脏线粒体功能。但是, 在取自 SCI 患者的其他器官和组织中, 包括骨骼肌[11]、血小板[12]和外周血单个核细胞(PBMC) [13], 已经显示出线粒体功能障碍的证据。这些研究表明线粒体功能障碍程度、疾病严重程度和患者预后之间存在明显的关联。

但是, 并非所有的实验研究都显示脓症患者心脏器官功能障碍与线粒体功能受损有极大关联。在评估 48 小时内大鼠脓毒症的研究中, 尽管出现了心脏功能不全和线粒体结构异常, 但仅在脓毒症早期(6 小时)出现线粒体呼吸的短暂下降[14]。而其他研究发现, 在脓毒症动物心脏线粒体处理中, 仅前 2~4 小时心脏收缩力下降, 而这与线粒体功能变化无关[15]。在猪模型中, 心血管功能障碍与脓毒症猪心肌线粒体呼吸异常显著无关[16]。

关于 SIC 发病机制的也有许多其他的理论, 包括收缩装置的破坏、钙转运的改变以及代谢的改变等等。但是, 这些机制都不能令人满意地解释脓症患者心脏器官衰竭的病理生理。由于线粒体是体内主要的氧消耗者和 ATP 的来源, 这个细胞器的作用仍然是重要且值得考虑和探索的机制之一。

2.2. 脓毒症诱导的急性肾损伤中(AKI)的线粒体

在重症监护室, 脓毒症引发急性肾损伤(AKI)的病例约占全部病例的 45%~70%, 是最常见的疾病之一[17]。脓毒症的血流动力学特征是全身血管舒张和全身血管阻力降低[18]。脓毒症致 AKI 的发病机制极其复杂, 先前的研究表明, 由交感神经系统和肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮轴激活引起的低灌注和肾内血管收缩, 以及血管加压素的释放, 可能导致脓毒症中 AKI 的发生。然而, 最近研究证明脓毒症诱导的 AKI 在肾血流正常甚至增加的情况下也会出现, 这表明导致肾脏损伤的关键可能还有其他原因[19]。

目前, 线粒体功能障碍和 ROS 被认为是程序性细胞死亡的主要触发因素。肾脏中主要的 ATP 产生是通过线粒体内膜上糖酵解和脂肪酸(FAs)的 β -氧化进行的葡萄糖代谢。在正常条件下, 近端管状细胞选择 FAs 作为能量来源[20]。然而, 在脓毒症和缺氧条件下, 近端小管细胞将丙酮酸转化为乳酸, 而不是通过氧磷将丙酮酸酯送入三羧酸循环以生成 ATP。由于线粒体的氧化损伤, ATP 水平的降低, 使得肾细胞功能失调, 最终引发肾脏器官功能障碍。

此外, 线粒体还是活性氧(ROS)产生的主要场所[21]。缺血性损伤常导致心脏、肺脏、大脑和肾脏等多个重要器官损伤, 而细胞再灌注通常会使得组织损伤加重。肾脏细胞的缺血和再灌注, 以及反复的炎症反应, 都与活性氧(ROS)升高相关。内毒素刺激和/或缺氧情况导致 ROS 的产生, 引发细胞凋亡。过量的 ROS 刺激 p53, 诱导肾细胞凋亡[22]。

尽管脓毒症引发肾脏发生急性肾损伤的确切原因尚不清楚, 但是脓毒症导致线粒体功能障碍和 ROS 仍被认为是肾脏细胞程序性死亡的主要触发因素。

2.3. 脓毒症骨骼肌中线粒体损伤

线粒体是一种双膜细胞器, 由内外两层生物膜分隔形成, 线粒体外膜通过通道蛋白对小分子具有渗透作业, 内膜形成内陷, 称为嵴, 并延伸到基质中。嵴含有电子传递链复合物和 ATP 合酶。线粒体在结构上与细菌相似, 并且有一套自己的遗传密码 - 线粒体 DNA。

脓毒症的主要并发症包括骨骼肌代谢紊乱, 最常见的是肌肉萎缩和胰岛素抵抗。实验研究表明, 脓

毒症中的小鼠骨骼肌线粒体面积增大, 形态异常(嵴增大或缺失) [23]。脓毒症使骨骼肌线粒体膜破坏, 导致线粒体 DNA 释放, 而嵴结构的破坏和丢失使细胞氧化磷酸化能力降低, 这些都可以触发炎症和免疫反应, 导致细胞功能障碍, 引起骨骼肌代谢紊乱[24]。无创磁共振波谱(MRS)可用于评估活体骨骼肌线粒体氧化能力。

解偶联蛋白 3 (UCP3)是线粒体转运蛋白超家族的成员, 主要在骨骼肌中表达。研究结果表明, 脓毒症可以增高骨骼肌线粒体中 UCP3 的基因和蛋白质表达, 表现为肌肉萎缩。

2.4. 膈肌线粒体损伤与脓毒症

临床资料表明, 在 ICU 中, 由于膈肌功能障碍而需要机械通气的患者是很常见的, 延长机械通气时间的主要危险因素是膈肌无力。由脓毒症引起的膈肌功能障碍和由呼吸机引起的膈肌功能障碍是 ICU 相关膈肌功能障碍的主要原因。膈肌功能障碍的这两种机制的发生可能与线粒体特性的改变有关。

脓毒症增加膈肌超氧化物生成, 降低膈肌线粒体功能, 选择性减少七种 ETC 蛋白质(复合物 I 的两个亚单位, 复合物 III 的三个亚单位, 复合物 IV 的一个亚单位, 以及复合物 V 的一个亚单位), 并严重降低多种 ETC 成分的基因表达。即便是短时间的脓毒症(即 24~48 小时), 膈肌产生力的能力也会大幅降低。最近的研究表明, 这些异常可能是由于脓毒症相关线粒体产生大量自由基, 从而损害线粒体功能并激活蛋白水解途径, 导致膈肌功能障碍。

3. 脓毒症的诊断与个体化治疗

脓毒症的传统诊断方法缺乏足够的灵敏度和特异性。尽管相关的生物标志物在许多研究中均有明显表现, 但仍缺乏有效、快速的临床诊断工具。将患者临床特征与生物标志物相结合进行早期诊断和风险评估将是脓毒症诊断和治疗的未来方向。

脓毒症的症状和体征通常涉及多个器官系统。各种炎症介质的大量释放可导致多器官系统衰竭。因此, 脓毒症需要作为一种全身性疾病来处理。当前的临床指南通过早期适当的抗菌治疗, 恢复足够的组织灌注, 并及时进行源头控制, 可以改善脓毒症患者的预后。一些研究通过采集大量临床数据, 对脓毒症预后进行研究, 能够识别出高风险病人[25]。但此类研究对脓毒症病理生理学的启示与新治疗方法的确定帮助有限。

3.1. 抗氧化线粒体疗法

当肌肉线粒体被氧化应激损伤时, 会产生进行性功能障碍, 因此, 使用抗氧化剂治疗线粒体引起的脓毒症感染, 具有可行性。但是传统抗氧化剂都未能取得临床试验的成功, 主要是因为传统抗氧化剂的非特异性细胞定位, 以及这些药物无法通过多种生物屏障在特定细胞中实现治疗效果。

线粒体基质与细胞质相比细胞外空间具有负电位, 因此线粒体内膜可以选择性地隔离直径大的阳离子在线粒体基质内。此外, 亲脂性侧链的使用促进了分子在线粒体膜上的运动。亲脂性阳离子与抗氧化剂的结合使这些分子的线粒体浓度增加了血管水平的一百倍。通过这种方法开发了几种药物, 包括 mitoQ (连接到三苯基膦阳离子的泛醌), 一种相关分子是 mitotempo, 以及一种相关试剂 SS331。在脓毒症的动物模型中, MitoQ 可减少心肌线粒体和收缩功能障碍[26]。另一脓毒症动物模型表明, mitotempo 可以减轻肾损伤[27]。在实验研究中, 对于使用机械通气而产生膈肌线粒体功能障碍的动物, 使用 SS31 可有效预防这种呼吸机引起的膈肌功能障碍(VIDD) [28]。

3.2. 非抗氧化线粒体疗法

作为氧和氮衍生物(如超氧化物和 NO)的清除剂, 褪黑素对炎性物质有显著作用[29]。在脓毒症(LPS 和

盲肠结扎穿刺诱导)的动物研究中,褪黑素可防止线粒体结构损伤,阻止抑制线粒体复合物 I 和 IV,增加线粒体生成 ATP [30]。

3.3. 线粒体移植

近期发现的治疗线粒体损伤的技术是将正常线粒体移植到缺血心肌组织中,显著增强心脏功能,增加能量产生,改善心肌收缩力,减少细胞死亡,从而恢复病变心脏的功能[31]。

4. 总结

线粒体在许多其他过程中起着关键作用,包括细胞信号传导、调节基因表达、调节细胞钙水平和影响细胞死亡途径的激活。线粒体功能特征影响了许多疾病状态下细胞和器官功能的演变,包括脓毒症、ICU 获得性骨骼肌功能障碍、急性肺损伤、急性肾功能衰竭和严重疾病相关的免疫功能失调。

脓毒症最前沿的机制是线粒体损伤,而肌肉细胞中线粒体是机体细胞器组成中最重要也是最广泛的一个部分,线粒体功能障碍可导致能量产生不足、细胞代谢受损和氧化应激,进而导致脓毒症的并发症——相关心肌、骨骼肌细胞和器官功能障碍。

参考文献

- [1] Vincent, J.L., Jones, G., David, S., Olariu, E. and Cadwell, K.K. (2019) Frequency and Mortality of Septic Shock in Europe and North America: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care*, **23**, Article No. 196. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2478-6>
- [2] Eyenga, P., Rey, B., Eyenga, L., et al. (2022) Regulation of Oxidative Phosphorylation of Liver Mitochondria in Sepsis. *Cells*, **11**, Article 1598. <https://doi.org/10.3390/cells11101598>
- [3] Mokhtari, B., Hamidi, M., Badalzadeh, R. and Mahmoodpoor, A. (2023) Mitochondrial Transplantation Protects against Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction by Modulating Mitochondrial Biogenesis and Fission/Fusion and Inflammatory Response. *Molecular Biology Reports*, **50**, 2147-2158. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-08115-4>
- [4] Singer, M. (2014) The Role of Mitochondrial Dysfunction in Sepsis-Induced Multi-Organ Failure. *Virulence*, **5**, 66-72. <https://doi.org/10.4161/viru.26907>
- [5] Murphy, E., Ardehali, H., Balaban, R.S., et al. (2016) Mitochondrial Function, Biology, and Role in Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation Research*, **118**, 1960-1991. <https://doi.org/10.1161/RES.0000000000000104>
- [6] Antonucci, E., Fiaccadori, E., Donadello, K., et al. (2014) Myocardial Depression in Sepsis: From Pathogenesis to Clinical Manifestations and Treatment. *Journal of Critical Care*, **29**, 500-511. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.03.028>
- [7] Brown, D.A., Perry, J.B., Allen, M.E., et al. (2017) Expert Consensus Document: Mitochondrial Function as a Therapeutic Target in Heart Failure. *Nature Reviews Cardiology*, **14**, 238-250. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.203>
- [8] Barth, E., Stämmler, G., Speiser, B. and Schaper, J. (1992) Ultrastructural Quantitation of Mitochondria and Myofilaments in Cardiac Muscle from 10 Different Animal Species Including Man. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **24**, 669-681. [https://doi.org/10.1016/0022-2828\(92\)93381-S](https://doi.org/10.1016/0022-2828(92)93381-S)
- [9] Fukumoto, K., Pierro, A., Spitz, L. and Eaton S., (2003) Cardiac and Renal Mitochondria Respond Differently to Hydrogen Peroxide in Suckling Rats. *Journal of Surgical Research*, **113**, 146-150. [https://doi.org/10.1016/S0022-4804\(03\)00233-6](https://doi.org/10.1016/S0022-4804(03)00233-6)
- [10] Kozlov, A.V., Staniek, K., Haindl, S., et al. (2006) Different Effects of Endotoxic Shock on the Respiratory Function of Liver and Heart Mitochondria in Rats. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **290**, G543-F549. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00331.2005>
- [11] Carre, J.E., Orban, J.C., Re, L., et al. (2010) Survival in Critical Illness Is Associated with Early Activation of Mitochondrial Biogenesis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **182**, 745-751. <https://doi.org/10.1164/rccm.201003-0326OC>
- [12] Gründler, K., Angstwurm, M., Hilge, R., et al. (2014) Platelet Mitochondrial Membrane Depolarization Reflects Dis-

- ease Severity in Patients with Sepsis and Correlates with Clinical Outcome. *Critical Care*, **18**, Article No. R31. <https://doi.org/10.1186/cc13724>
- [13] Japiassu, A.M., Santiago, A.P., D'Avila, J.C., *et al.* (2011) Bioenergetic Failure of Human Peripheral Blood Monocytes in Patients with Septic Shock Is Mediated by Reduced F1Fo Adenosine-5'-Triphosphate Synthase Activity. *Critical Care Medicine*, **39**, 1056-1063. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31820eda5c>
- [14] Suliman, H.B., Welty-Wolf, K.E., Carraway, M., *et al.* (2004) Lipopolysaccharide Induces Oxidative Cardiac Mitochondrial Damage and Biogenesis. *Cardiovascular Research*, **64**, 279-288. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.07.005>
- [15] Smeding, L., Van Der Laarse, W.J., Van Veelen, T.A., *et al.* (2012) Early Myocardial Dysfunction Is Not Caused by Mitochondrial Abnormalities in a Rat Model of Peritonitis. *Journal of Surgical Research*, **176**, 178-184. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.05.055>
- [16] Correa, T.D., Vuda, M., Blaser, A.R., *et al.* (2012) Effect of Treatment Delay on Disease Severity and Need for Resuscitation in Porcine Fecal Peritonitis. *Critical Care Medicine*, **40**, 2841-2849. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31825b916b>
- [17] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [18] Uchino, S., Kellum, J.A., Bellomo, R., *et al.* (2005) Acute Renal Failure in Critically Ill Patients: A Multinational, Multicenter Study. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, **294**, 813-818. <https://doi.org/10.1001/jama.294.7.813>
- [19] Langenberg, C., Wan, L., Egi, M., *et al.* (2006) Renal Blood Flow in Experimental Septic Acute Renal Failure. *Kidney International*, **69**, 1996-2002. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000440>
- [20] Houten, S.M., Violante, S., Ventura, F.V. and Wanders, R.J.A. (2016) The Biochemistry and Physiology of Mitochondrial Fatty Acid β -Oxidation and Its Genetic Disorders. *Annual Review of Physiology*, **78**, 23-44. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105045>
- [21] Wang, Z., Chen, K., Han, Y., *et al.* (2018) Irisin Protects Heart against Ischemia-Reperfusion Injury through a SOD2-Dependent Mitochondria Mechanism. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **72**, 259-269. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000608>
- [22] Nežić, L., Škrbić, R., Amidžić, L., *et al.* (2020) Protective Effects of Simvastatin on Endotoxin-Induced Acute Kidney Injury through Activation of Tubular Epithelial Cells' Survival and Hinderling Cytochrome C-Mediated Apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 7236. <https://doi.org/10.3390/ijms21197236>
- [23] Leduc-Gaudet, J.P., Mayaki, D., Reynaud, O., *et al.* (2020) Parkin Overexpression Attenuates Sepsis-Induced Muscle Wasting. *Cells*, **9**, Article 1454. <https://doi.org/10.3390/cells9061454>
- [24] Tsuji, D., Nakazawa, H., Yorozi, T. and Kaneki, M. (2021) Protective Effects of Farnesyltransferase Inhibitor on Sepsis-Induced Morphological Aberrations of Mitochondria in Muscle and Increased Circulating Mitochondrial DNA Levels in Mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **556**, 93-98. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.03.141>
- [25] Seymour, C.W., Liu, V.X., Iwashyna, T.J., *et al.* (2016) Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA: Journal of the American Medical Association*, **315**, 762-774. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>
- [26] Supinski, G.S., Murphy, M.P. and Callahan, L.A. (2009) MitoQ Administration Prevents Endotoxin-Induced Cardiac Dysfunction. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **297**, R1095-R1102. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.90902.2008>
- [27] Patil, N.K., Parajuli, N., Macmillan-Crow, L.A. and Mayeux, P.R. (2014) Inactivation of Renal Mitochondrial Respiratory Complexes and Manganese Superoxide Dismutase during Sepsis: Mitochondria-Targeted Antioxidant Mitigates Injury. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **306**, F734-F743. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00643.2013>
- [28] Powers, S.K., Hudson, M.B., Nelson, W.B., *et al.* (2011) Mitochondria-Targeted Antioxidants Protect against Mechanical Ventilation-Induced Diaphragm Weakness. *Critical Care Medicine*, **39**, 1749-1759. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182190b62>
- [29] Ganie, S.A., Dar, T.A., Bhat, A.H., *et al.* (2016) Melatonin: A Potential Anti-Oxidant Therapeutic Agent for Mitochondrial Dysfunctions and Related Disorders. *Rejuvenation Research*, **19**, 21-40. <https://doi.org/10.1089/rej.2015.1704>
- [30] Srinivasan, V., Mohamed, M. and Kato, H. (2012) Melatonin in Bacterial and Viral Infections with Focus on Sepsis: A

Review. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery*, **6**, 30-39.
<https://doi.org/10.2174/187221412799015317>

- [31] Cowan, D.B., Yao, R., Thedsanamoorthy, J.K., *et al.* (2017) Transit and Integration of Extracellular Mitochondria in Human Heart Cells. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 17450. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17813-0>