



Protecting Effect of Nordihydroguaiaretic Acid on Brain Edema After Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury and the Role of 12/15-Lipoxygenase

Yu LIU, Di WANG, You-Yang QU, Xing-Jun XIAO & Yu-Lan ZHU*

*Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University,
246 Xuefu Road, Harbin, Heilongjiang 150086, China*

SUMMARY. Nordihydroguaiaretic acid (NDGA), isolated from *Larrea tridentata*, is a lipoxygenase (LOX) inhibitor with potent antioxidant activities. Recently, we have shown that NDGA reduces infarct volume after cerebral ischemia/reperfusion (I/R) injury. However, little is known about the effect of NDGA on the brain edema and blood-brain barrier (BBB) dysfunction after I/R. The current study was designed to investigate the role of NDGA in a transient I/R animal model to determine whether it protects brain edema and BBB disruption. The results showed that NDGA reduced brain edema and 12/15-LOX expression at 4 and 24 h after reperfusion. NDGA attenuated the leakage of BBB, suppressed the expression and activity of MMP-9 but restored the expression of tight junction proteins at 24 h after reperfusion. In conclusion, NDGA protects I/R induced brain edema and BBB dysfunction by regulating MMP-9 and tight junction proteins. Furthermore, this effect is probably due to its 12/15-LOX inhibitor property.

RESUMEN. El ácido nordihidroguaiarético (NDGA), aislado de *Larrea tridentata*, es un inhibidor de la lipoxigenasa (LOX) con actividades antioxidantes potentes. Recientemente hemos demostrado que NDGA reduce el volumen de infarto después de la lesión cerebral por isquemia/reperfusión (I/R). Sin embargo, poco se sabe sobre el efecto de NDGA sobre el edema cerebral y disfunción de la barrera hematoencefálica (BBB) después de I/R. El presente estudio fue diseñado para investigar el papel de NDGA en un modelo animal transitorio de I/R para determinar si protege el edema cerebral y la disrupción de la BBB. Los resultados mostraron que el NDGA redujo el edema cerebral y la expresión 12/15-LOX a las 4 y 24 h después de la reperfusión. El NDGA atenuó la fuga de la BBB, suprimió la expresión y la actividad de MMP-9, pero restauró la expresión de las proteínas de unión estrecha a las 24 h después de la reperfusión. En conclusión, NDGA protege del edema cerebral inducido por I/R y la disfunción de BBB mediante la regulación de MMP-9 y las proteínas de unión estrecha. Además, este efecto es probablemente debido a su propiedad inhibidora de la 12/15-LOX.

KEY WORDS: Blood-brain barrier disruption, Brain edema, 12/15-LOX, MMP-9, NDGA, Tight junction proteins.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* ylz1111@outlook.com