

K_{ATP} 通道在偏头痛致病机制中的作用

张威¹, 宋维伟², 宋晓文², 董晓梦², 庄伟² 综述 陈金波² 审校

摘要 偏头痛是一种常见的神经系统疾病,其发病机制尚不明确,目前主流学说有:血管源性学说、三叉神经血管学说。近期研究发现钾离子通道与偏头痛发生相关,包括:双孔钾通道(K_{2P})、ATP敏感钾通道(K_{ATP})、大电导钙激活钾通道(BK_{Ca}),其中 K_{ATP} 通道最有可能介导偏头痛的发生,可能成为治疗偏头痛的新靶点。本文通过综述近年来 K_{ATP} 与偏头痛关系的相关研究及其两者之间的潜在联系,为寻找偏头痛药物治疗新靶点提供理论基础。

关键词 偏头痛;钾通道; K_{ATP} 通道

中图分类号 R 741.02

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2023)07-1243-05

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.07.031

偏头痛是一种神经系统疾病,发病机制尚不明确。血管源性学说和三叉神经血管学说都认为血管扩张在发病中起到重要作用。降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)和垂体腺苷酸环化酶激活肽(pituitary adenylate cyclase activating peptide, PACAP)作为 K_{ATP} 上游信号分子均可激活该通道并扩张颅内动脉,导致偏头痛发生^[1]。

单克隆抗体和小分子拮抗剂作为 CGRP 或其受体的靶向药,成为最近研究的热点^[2],然而 CGRP 靶向药最多对 60% 的患者有效^[3]。所以有必要寻找新的靶点来开发治疗偏头痛的药物。在三叉神经血管系统中,存在多种 K^+ 通道亚型,如双孔钾通道(two-pore domain K^+ , K_{2P})、大电导钙激活钾通道

(large-conductance calcium-activated potassium, BK_{Ca})和 ATP 敏感钾通道(ATP sensitive potassium, K_{ATP}),以上几种通道与偏头痛的病因相关^[4-6]。左克罗卡林作为 K_{ATP} 开启剂可诱导偏头痛发生,而格列本脲作为 K_{ATP} 阻滞剂则减轻偏头痛的症状^[7]。这提示 K_{ATP} 作为新靶点,可能成为治疗偏头痛的有效手段。

1 K_{ATP} 通道的分子结构、生理功能及其相关疾病

1.1 K_{ATP} 通道的结构及不同亚型的分布 K_{ATP} 通道最早是 Noma^[8] 于 20 世纪 80 年代初在心肌细胞中发现。后来陆续发现胰腺、骨骼肌、平滑肌细胞和神经系统中也存在该种通道^[9]。 K_{ATP} 属于内向整流钾通道(K^+ inwardly rectifying, Kir),是一种跨膜八聚体,由 4 个 Kir 家族的孔形成亚基与 4 个磺脲类受体(sulfonylurea receptor, SUR)亚基形成。目前已知 Kir 家族有 7 个亚家族,其中 K_{ATP} 相关的亚家族是 Kir6. x,包括 Kir6.1 和 Kir6.2 两种亚型,与细胞代谢和膜电生理密切相关。Kir6. x 亚基由两个跨膜结构(TM1 和 TM2)以及连接在它们之中的孔形成区(H5)和胞内的 N 端、C 端构成。Kir 通道的活性由 4 个 SUR 调节。磺脲受体属于 ABC 转运蛋白家族,由 SUR1 和 SUR2 编码, SUR2 基因产物包括 SUR2A 和 SUR2B。SUR2A 和 SUR2B 仅在羧基末端 42 个氨基酸(C42)上有所不同。SUR 亚基由 3 个跨膜结构域(TMD0、TMD1 和 TMD2)和 2 个细胞内核苷酸结合结构域(NBD1 和 NBD2)组成。TMD0 是由 5 个跨膜螺旋组成, TMD1 和 TMD2 均由 6 个跨膜螺旋组成。LO 是 TMD0 和 TMD1 之间的细胞内环,具备与 Kir6. x 相互作用的功能。TMD2 两侧为 NBD1 和 NBD2,是镁络合 ATP 的结合位点,见图 1。Kir 和 SUR 的多种组合方式产生了不同结构和功能

2023-06-01 接收

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划(编号:2019WS322)

作者单位:¹ 滨州医学院神经内科教研室,烟台 264003

² 滨州医学院附属医院神经内科,滨州 256600

作者简介:张威,男,硕士研究生;

陈金波,男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-

mail:chenjinbo6720@126.com

[25] Aminsharifi A, Irani D, Tayebi S, et al. Predicting the postoperative outcome of percutaneous nephrolithotomy with machine learning system; Software validation and comparative analysis with Guy's stone score and the CROES nomogram[J]. J Endourol, 2020, 34(6):692-9.

[26] Zhao H, Li W, Li J, et al. Predicting the stone-free status of percutaneous nephrolithotomy with the machine learning system; Comparative analysis with Guy's stone score and the S. T. O. N. E score system[J]. Front Mol Biosci, 2022, 9:880291.

的 K_{ATP} 。表 1 显示: Kir6. 2/SUR1 亚型在胰腺 β 细胞、中枢神经系统中表达, 研究最广泛的是其在胰腺中的作用, 主要是影响胰岛素释放从而调整血糖水平。该亚型在中枢神经系统也广泛分布, 其中与偏头痛相关结构为背根神经节 (dorsal root ganglia, DRG)、三叉神经节 (trigeminal ganglia, TG) 和三叉神经尾状核 (trigeminal nucleus caudalis, TNC)。Kir6. 2/SUR2A 亚型在心肌和骨骼肌细胞中存在。Kir6. 1/SUR2B 是血管平滑肌细胞中主要亚型, 在脑动脉和硬脑膜^[10] 中占支配地位, 调控血管张力。因此, Kir6. 1/SUR2B 被认为是治疗偏头痛的靶点。

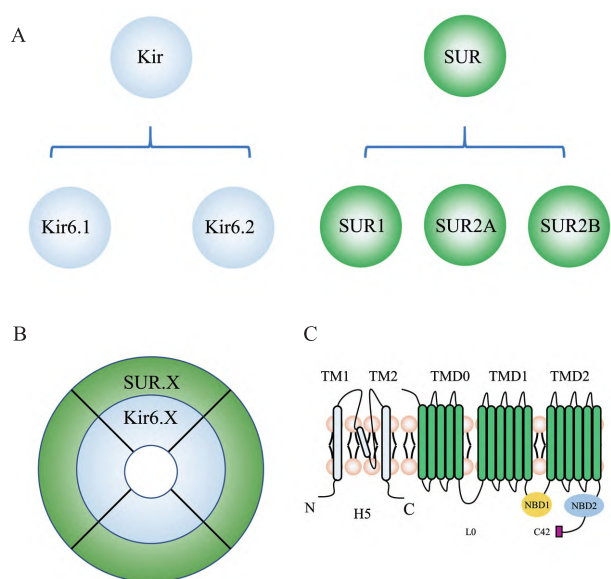


图 1 K_{ATP} 结构

A: 构成 K_{ATP} 的亚基及其分型 B: K_{ATP} 结构示意图 1; C: K_{ATP} 结构示意图 2

表 1 不同亚型 K_{ATP} 及其分布^[9]

K_{ATP} 亚型	组织分布
Kir6. 1/SUR1	神经系统
Kir6. 1/SUR2B	血管平滑肌, 非血管平滑肌, 心脏传导系统
Kir6. 2/SUR1	胰腺 β 细胞, 中枢神经系统, 骨骼肌
Kir6. 2/SUR2A	心肌, 骨骼肌
Kir6. 2/SUR2B	心脏传导系统, 骨骼肌, 中枢神经系统

1.2 K_{ATP} 通道活性的调控 Kir 与 ATP 结合使通道被抑制, 镁—二磷酸腺苷 (magnesium-adenosine diphosphate, Mg-ADP) 与核苷酸结合域 (nucleotide binding domains, NBD) 结合则激活通道。 K_{ATP} 通道将细胞的代谢状态与膜电位耦合, 以应对细胞内外代谢水平的改变, 如低氧、缺血或葡萄糖浓度的改

变。 K_{ATP} 通道的活性受细胞内 ATP 和 Mg-ADP 浓度的变化控制。当血糖浓度下降, 代谢产生 ATP 减少时, K_{ATP} 通道被激活, 胞内 K^+ 外流导致超极化从而抑制电压依赖钙通道 (voltage-dependent calcium channel, VDCC), 胞质内 Ca^{2+} 浓度下降, 导致血管扩张和血流增加^[11]。血管平滑肌中表达的 Kir6. 1/SUR2B 亚型具有几个独特的属性。第一, 血管平滑肌中的 K_{ATP} 具有比其他亚型更低的单通道电导。第二, 血管平滑肌中 K_{ATP} 通道不能自发活动, 只有在 NBD 结合 Mg-ADP 时才能打开, 然而胰腺和心脏中的 K_{ATP} 通道在缺乏 ATP 时自发打开。第三, 激活后的血管平滑肌 K_{ATP} 通道对 ATP 的抑制相对不敏感。 K_{ATP} 通道除了受 ATP/ADP 比值变化的调节外, 还受细胞信号通路的调节, 多种信号分子可以通过 AC-cAMP 或 GC-cGMP 通路激活 K_{ATP} 通道。见图 2。

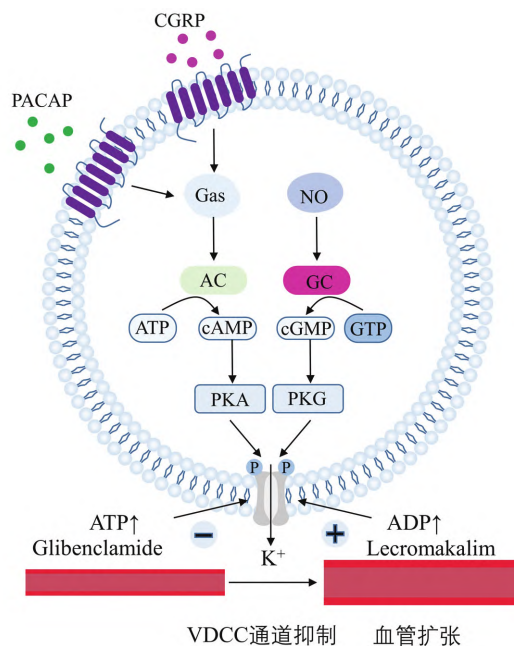


图 2 K_{ATP} 激活机制

AC: 腺苷酸环化酶; GC: 鸟苷酸环化酶; cAMP: 环磷酸腺苷; cGMP: 环磷酸鸟苷; PKA: 蛋白激酶 A; PKG: 蛋白激酶 G; Glibenclamide: 格列本脲; Lercromakalim: 左克罗卡林

1.3 K_{ATP} 生理功能 ① 胰腺 β 细胞分泌胰岛素调节血糖, Kir6. 2/SUR1 亚型在胰腺中存在并发挥重要作用。当血糖水平升高, 代谢产生 ATP 增多时, K_{ATP} 关闭, 胞内 K^+ 外流减少, 膜去极化, VDCC 开启, Ca^{2+} 内流促进胰岛素分泌^[12]。② 存在于血管平滑肌细胞中的 Kir6. 1/SUR2B 亚型调控血管张力。 K_{ATP} 通道激活时, 细胞内 K^+ 外流引发的超极化

会抑制电压依赖钙通道, Ca^{2+} 内流减少导致平滑肌舒张和血管扩张。一些扩血管的物质作为 K_{ATP} 通道上游信号分子通过不同的通路激活 K_{ATP} 从而引起血管扩张, 比如 NO、CGRP、PACAP, 人们观察到这些物质都能引发头痛^[13-15]。由此推测以上机制和偏头痛发作相关。CGRP 和 PACAP 分别与相应的 G 蛋白耦联受体结合激活 AC, 导致 ATP 转化为 cAMP, 进而激活 PKA, 最后磷酸化 K_{ATP} 而使其激活, 而 NO 与 GC 结合, 随后 GTP 转化为 cGMP, 进而激活 PKG, 最后磷酸化 K_{ATP} 使其激活。还有一些物质, 如 ATP、格列本脲 (K_{ATP} 阻滞剂) 可直接抑制 K_{ATP} , 而 ADP、左克罗卡林 (K_{ATP} 开启剂) 则可直接激活 K_{ATP} 。此外, K_{ATP} 调控血管的作用在卒中发病中也起到了重要的保护作用^[16], 缺血导致了细胞内 ATP 的消耗, 从而打开了 K_{ATP} 通道, 最终起到扩张血管的作用。在永久性大脑中动脉闭塞小鼠模型中, 预先给予 K_{ATP} 开启剂的小鼠比预先给予 K_{ATP} 阻滞剂的小鼠梗死面积小得多^[17]。③ 心肌和心脏传导系统中也有 K_{ATP} 的表达 (表 1)。在生理状态下, K_{ATP} 关闭, 对静息电位或动作电位的复极作用很小^[8]。而在缺血、缺氧时, K_{ATP} 激活, 细胞膜超极化从而缩短了动作电位以及减弱了心肌细胞的收缩。④ K_{ATP} 在神经元中也有表达, 激活时引起超极化和兴奋性降低, 通常与神经递质释放减少相关。兴奋性神经递质增加 Ca^{2+} 内流, 导致神经元线粒体内 Ca^{2+} 增多、线粒体去极化以至于无法氧化磷酸化, 线粒体膜破裂, 随后释放促凋亡物质导致神经元死亡^[18]。而线粒体中 K_{ATP} 可以引起超极化及减少兴奋性氨基酸的释放, 从而保护神经细胞。当神经元缺氧时, 线粒体内 K_{ATP} 通过调节细胞内 Ca^{2+} 浓度从而保护神经元免受缺氧损伤。总之, 神经元内的 K_{ATP} 可以在缺血、缺氧等应激反应中发挥保护神经元的功能^[19-20]。

1.4 K_{ATP} 相关疾病 Cantú 综合征是一种罕见的常染色体显性遗传病, 表现为多毛症、骨骼发育不良和心脏缺陷, 研究^[21] 表明该病与 K_{ATP} 相关, 确切的说 ABCC9 杂合子错义突变引起的。婴儿猝死综合征 (sudden infant death syndrome, SIDS) 是指婴儿突然死亡的症候群, 该病是 2 周 ~ 1 岁婴儿最常见的死亡原因。目前 SIDS 的发病原因尚不清楚, 研究^[22] 显示与 KCNJ8 中的 LoF 突变有关。新生儿糖尿病是一种十分罕见且棘手的疾病, 主要表现为胰岛素分泌减少, 该病可由 KCNJ11 和 ABCC8 突变引

起, 导致 K_{ATP} 对 ATP 的抑制不敏感。

2 K_{ATP} 介导偏头痛的相关临床研究及可能的机制

2.1 K_{ATP} 介导偏头痛相关临床研究 ① 左克罗卡林作为一种 K_{ATP} 开启剂, 是目前最强的诱导偏头痛发作的触发分子^[23]。左克罗卡林在临床试验中用于治疗高血压和哮喘, 治疗中报道最常见的副作用是头痛^[24-25]。给健康志愿者静脉注射左克罗卡林导致脑膜中动脉 (middle meningeal artery, MMA) 扩张并引起偏头痛发生^[26], 有研究^[27] 显示左克罗卡林增加了脑血流量。② K_{ATP} 阻滞剂: 格列本脲是一种磺脲类药物, 用于治疗糖尿病。它靶向 SUR, 能抑制 K_{ATP} 激活。在临床前研究中, 格列本脲作为 K_{ATP} 阻滞剂减弱了左克罗卡林诱导的血管扩张, 延缓而非阻断了左克罗卡林诱导偏头痛的发生^[7], 然而在临床研究中却发现格列本脲并没有减弱左克罗卡林引起的血管变化^[28], 目前还没有人对此现象做出合理的解释。格列本脲改善头痛最可能是通过抑制三叉神经血管系统的 K_{ATP} , 而非通过降低血糖发挥镇痛作用^[29]。体外研究发现格列本脲减少了辣椒素诱导的硬脑膜和 TG 中 CGRP 的分泌^[29], 并减弱了 CGRP 诱导的硬脑膜扩张^[30]。这些结果提示, 偏头痛的发生可能和 K_{ATP} 开启剂诱导的血管扩张相关。格列喹酮同为磺脲类药物, 改善偏头痛的效果比格列本脲差, 这可能是因为格列喹酮对血管平滑肌的选择性不如格列本脲^[31]。格列本脲、格列喹酮均为非选择性 SUR 阻滞剂, 能广泛阻滞 SUR, 所以当其在阻滞 SUR2B 引起诱导的扩张血管作用的同时也阻滞了胰腺中的 SUR1, 从而引发了低血糖, 因此该类药物诱发的低血糖反应使其不能应用于偏头痛的治疗。除了以上两种磺脲类药物是 K_{ATP} 阻滞剂, 还有一些选择性 K_{ATP} 阻滞剂, 如: PNU-37883A、PNU-89692、PNU-97025E、PNU-99963 和 PNU-9470。PNU-37883A 研究比较广泛, 该药属于吗啡类药物, 对血管平滑肌 K_{ATP} 具有选择性, 能抑制 K_{ATP} 诱导 MMA 扩张。选择性 Kir6.1 的 K_{ATP} 阻滞剂, 常用于区分 Kir6.1 和 Kir6.2^[32]。PNU-37883A 最初是作为利尿剂开发的, 但是在动物实验中发现其心脏抑制剂量接近治疗剂量, 所以该药未被批准应用到人体研究中去。③ K_{ATP} 在 C 类纤维和 δA 类纤维中表达, 而这些纤维和痛觉相关。这表明 K_{ATP} 可能通过以上两种纤维诱导偏头痛发作。 K_{ATP} 激活导致超极

化,众所周知,超极化可以引起超极化激活环核苷酸门控阳离子通道(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation, HCN)激活,而在大鼠中的HCN通道与自发性和持续性疼痛相关^[33]。但是 K_{ATP} 导致的超极化能否引起感觉纤维中HCN通道激活还不清楚,Al-Karagholi et al^[34]研究发现 K_{ATP} 导致的超极化并不激活感觉纤维中HCN通道激活。因此, K_{ATP} 通道引起的偏头痛并非通过刺激外周神经元引起的。④大部分 K_{ATP} 在TG和TNC中有表达,同时,CGRP在TG中大量表达且与偏头痛相关^[35],然而 K_{ATP} 开启剂不影响TG和TNC中CGRP释放,因此认为 K_{ATP} 并不通过刺激TG和TNC中CGRP释放引发头痛^[36]。

2.2 K_{ATP} 介导偏头痛可能的机制 颅内动脉中存在 K_{ATP} 通道, K_{ATP} 开启剂可以激活基底动脉和大脑中动脉中的 K_{ATP} 引发血管扩张,其中,Kir6.1/SUR2B亚型可以激活MMA中 K_{ATP} 引发血管扩张。给无偏头痛的志愿者静脉注射左克罗卡林引发脑膜中动脉扩张并引发偏头痛,而 K_{ATP} 阻滞剂则减弱了 K_{ATP} 开启剂的扩血管作用并能缓解偏头痛的症状,特别是对血管平滑肌选择性更高的格列本脲比格列喹酮表现出更强的镇痛效果,由此认为脑膜中动脉扩张和头痛相关^[26]。因此,选择性阻断脑膜中动脉中的Kir6.1/SUR2B可能成为治疗偏头痛的有效手段。

3 总结

K_{ATP} 通道是一个八聚体,由4个Kir亚基和4个SUR亚基组成,在人体内有多种亚型。其中Kir6.1/SUR2B亚型主要在人类的脑膜中动脉表达,该通道激活时能抑制下游的VDCC从而减少血管平滑肌内的 Ca^{2+} 内流,进而舒张血管,最终引发偏头痛,所以该亚型被认为是治疗偏头痛靶点。同时,临床前研究^[37]发现 K_{ATP} 阻滞剂能减弱 K_{ATP} 开启剂导致的血管扩张,并能改善偏头痛的症状,而且对血管平滑肌选择性越高的药物治疗效果越好,更进一步证明了 K_{ATP} 是通过扩张血管引发的偏头痛。此外,还有研究^[29]表明 K_{ATP} 阻滞剂并非通过降低血糖发挥镇痛效果,以上研究排除了某些可能的机制。 K_{ATP} 在体内广泛分布,如果用非选择性 K_{ATP} 阻滞剂治疗偏头痛,必然因阻滞了其他亚型而产生相关副作用,如低血糖、心脏毒性,所以有必要开发选择性 K_{ATP} 阻滞剂

治疗偏头痛。目前已知Kir6.1阻滞剂(PNU-37883A)会抑制心脏活动,且SUR2B亚基在三叉神经血管系统大量表达,所以应该开发针对SUR2B的 K_{ATP} 抑制剂治疗偏头痛。目前尚无选择性SUR2B抑制剂可应用于临床。

参考文献

- [1] Ashina M. Migraine[J]. *N Engl J Med*,2020,383(19):1866-76.
- [2] Khan S, Olesen A, Ashina M. CGRP, a target for preventive therapy in migraine and cluster headache: Systematic review of clinical data[J]. *Cephalalgia*,2019,39(3):374-89.
- [3] Barbanti P, Egeo G, Mitsikostas D D. Trigeminal-targeted treatments in migraine: Is 60% the magic number? [J]. *Headache*,2019,59(9):1659-61.
- [4] Verkest C, Hafner S, Avalos Prado P, et al. Migraine and two-pore-domain potassium channels [J]. *Neuroscientist*,2021,27(3):268-84.
- [5] Guo Z, Qiu C S, Jiang X, et al. TRESK K(+) channel activity regulates trigeminal nociception and headache[J]. *eNeuro*,2019,6(4):ENEURO.0236-19.
- [6] Al-Karagholi M A, Gram C, Nielsen C A W, et al. Targeting BK-Ca channels in migraine: Rationale and perspectives [J]. *CNS Drugs*,2020,34(4):325-35.
- [7] Al-Karagholi M A, Ghanizada H, Kokoti L, et al. Effect of K_{ATP} channel blocker glibenclamide on levromakalim-induced headache [J]. *Cephalalgia*,2020,40(10):1045-54.
- [8] Noma A. ATP regulated K channels in cardiac muscle[J]. *Nature*,1983,305(5930):147-8.
- [9] Li Y, Aziz Q, Tinker A. The pharmacology of ATP-sensitive K(+) channels (K_{ATP}) [J]. *Handb Exp Pharmacol*,2021,267:357-78.
- [10] Christensen S L, Rasmussen R H, Cour S, et al. Smooth muscle ATP-sensitive potassium channels mediate migraine-relevant hypersensitivity in mouse models[J]. *Cephalalgia*,2022,42(2):93-107.
- [11] Chrissobolis S, Sobey C G. Inwardly rectifying potassium channels in the regulation of vascular tone[J]. *Current Drug Targets*,2003,4(4):281-9.
- [12] De Franco E, Saint-Martin C, Brusgaard K, et al. Update of variants identified in the pancreatic beta-cell K_{ATP} channel genes KCNJ11 and ABCC8 in individuals with congenital hyperinsulinism and diabetes[J]. *Hum Mutat*,2020,41(5):884-905.
- [13] Kaiser E A, Russo A F. CGRP and migraine: Could PACAP play a role too? [J]. *Neuropeptides*,2013,47(6):451-61.
- [14] Schytz H W, Birk S, Wienecke T, et al. PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura [J]. *Brain*,2009,132(Pt 1):16-25.
- [15] Olesen J. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type

- headache and cluster headache [J]. *Pharmacol Ther*, 2008, 120 (2):157–71.
- [16] Sun H S, Xu B, Chen W, et al. Neuronal K(ATP) channels mediate hypoxic preconditioning and reduce subsequent neonatal hypoxic-ischemic brain injury[J]. *Exp Neurol*, 2015, 263:161–71.
- [17] Liu R, Wang H, Xu B, et al. Cerebrovascular safety of sulfonyleureas: The role of K_{ATP} channels in neuroprotection and the risk of stroke in patients with type 2 diabetes[J]. 2016, 65 (9):2795–38.
- [18] Country M W, Jonz M G. Mitochondrial K_{ATP} channels stabilize intracellular Ca²⁺ during hypoxia in retinal horizontal cells of goldfish (*Carassius auratus*) [J]. *J Exp Biol*, 2021, 224 (18): jeb242634.
- [19] Toulorge D, Guerreiro S, Hirsch E C, et al. K_{ATP} channel blockade protects midbrain dopamine neurons by repressing a glia-to-neuron signaling cascade that ultimately disrupts mitochondrial calcium homeostasis[J]. *J Neurochem*, 2010, 114 (2):553–64.
- [20] Zoga V, Kawano T, Liang M Y, et al. K_{ATP} channel subunits in rat dorsal root ganglia: alterations by painful axotomy [J]. *Mol Pain*, 2010, 6:6.
- [21] Harakalova M, van Harssel J J, Terhal P A, et al. Dominant missense mutations in ABCB9 cause Cantu syndrome[J]. *Nat Genet*, 2012, 44 (7):793–6.
- [22] Tester D J, Tan B H, Medeiros-Domingo A, et al. Loss-of-function mutations in the KCNJ8-encoded Kir6.1 K(ATP) channel and sudden infant death syndrome [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4 (5):510–5.
- [23] Al-Karagholi M A, Hansen J M, Guo S, et al. Opening of ATP-sensitive potassium channels causes migraine attacks: a new target for the treatment of migraine [J]. *Brain*, 2019, 142 (9):2644–54.
- [24] Kidney J, Fuller R, Worsdell Y, et al. Effect of an oral potassium channel activator, BRL 38227, on airway function and responsiveness in asthmatic patients: comparison with oral salbutamol [J]. *Thorax*, 1993, 48 (2):130–3.
- [25] Sterndorff B, Johansen P. The antihypertensive effect of pinacidil versus prazosin in mild to moderate hypertensive patients seen in general practice [J]. *Acta Med Scand*, 1988, 224 (4):329–36.
- [26] Al-Karagholi M A, Ghanizada H, Hansen J M, et al. Levromakalim, an adenosine triphosphate-sensitive potassium channel opener, dilates extracerebral but not cerebral arteries [J]. *Headache*, 2019, 59 (9):1468–80.
- [27] Faraci F M, Sobey C G. Role of potassium channels in regulation of cerebral vascular tone [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1998, 18 (10):1047–63.
- [28] Al-Karagholi M A, Ghanizada H, Nielsen C A W, et al. Cerebrovascular effects of glibenclamide investigated using high-resolution magnetic resonance imaging in healthy volunteers [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41 (6):1328–37.
- [29] Christensen S L, Munro G, Petersen S, et al. ATP sensitive potassium (K_{ATP}) channel inhibition: A promising new drug target for migraine [J]. *Cephalalgia*, 2020, 40 (7):650–64.
- [30] Gozalov A, Jansen-Olesen I, Klaerke D, et al. Role of K ATP channels in cephalic vasodilatation induced by calcitonin gene-related peptide, nitric oxide, and transcranial electrical stimulation in the rat [J]. *Headache*, 2008, 48 (8):1202–13.
- [31] Zahn P K, Gysbers D, Brennan T J. Effect of systemic and intrathecal morphine in a rat model of postoperative pain [J]. *Anesthesiology*, 1997, 86 (5):1066–77.
- [32] Kovalev H, Quayle J M, Kamishima T, et al. Molecular analysis of the subtype-selective inhibition of cloned K_{ATP} channels by PNU-37883A [J]. *Br J Pharmacol*, 2004, 141 (5):867–73.
- [33] Luo L, Chang L, Brown S M, et al. Role of peripheral hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-modulated channel pacemaker channels in acute and chronic pain models in the rat [J]. *Neuroscience*, 2007, 144 (4):1477–85.
- [34] Al-Karagholi M A, Ghanizada H, Hansen J M, et al. Extracranial activation of ATP-sensitive potassium channels induces vasodilation without nociceptive effects [J]. *Cephalalgia*, 2019, 39 (14):1789–97.
- [35] Iyengar S, Johnson K W, Ossipov M H, et al. CGRP and the trigeminal system in migraine [J]. *Headache*, 2019, 59 (5):659–81.
- [36] Ploug K B, Amrutkar D V, Baun M, et al. K(ATP) channel openers in the trigeminovascular system [J]. *Cephalalgia*, 2012, 32 (1):55–65.
- [37] Al-Karagholi A M, Sode M, Gozalov A, et al. The vascular effect of glibenclamide: A systematic review [J]. *Cephalalgia Reports*, 2019, 2 (2):251581631988493.