

KATP通道与偏头痛的相关研究进展

欧阳思绮¹, 万东君^{2*}

¹西北民族大学医学部, 甘肃 兰州

²联勤保障部队第九四零医院神经内科, 甘肃 兰州

收稿日期: 2026年7月4日; 录用日期: 2026年7月28日; 发布日期: 2026年8月6日

摘要

偏头痛是全球高发的致残性神经系统疾病, 发病机制涵盖神经血管激活、皮质扩散性、神经源性炎症、代谢紊乱及离子通道异常等多维度调控异常, 现有曲普坦类、CGRP靶向药物仍存在部分患者应答不足、耐受性差等局限。ATP敏感性钾通道(KATP通道)作为细胞能量代谢核心传感器, 可动态调控血管张力、神经元兴奋性及三叉神经血管系统活化, 其功能异常与偏头痛启动、维持密切相关。本文系统梳理KATP通道分子结构、组织分布及生理病理功能, 重点阐述其介导偏头痛发生的核心通路、临床与临床前证据, 总结靶向KATP通道的抗偏头痛治疗研发进展, 现存挑战与未来方向, 为偏头痛机制阐述及新型靶点药物开发提供理论支撑。

关键词

偏头痛, ATP敏感性钾通道, 发病机制, 三叉神经血管系统, 治疗靶点

Research Progress on the Relationship between KATP Channels and Migraine

Siqi Ouyang¹, Dongjun Wan^{2*}

¹Medical School, Northwest Minzu University, Lanzhou Gansu

²The Neurology Department of the 940th Hospital of the Joint Support Force, Lanzhou Gansu

Received: July 4, 2026; accepted: July 28, 2026; published: August 6, 2026

Abstract

Migraine is a worldwide prevalent disabling neurological disorder with complex pathogenesis involving neurovascular activation, cortical spreading depression, neurogenic inflammation, metabolic disturbance and ion channel abnormalities. Current therapies including triptans and CGRP-

*通讯作者。

文章引用: 欧阳思绮, 万东君. KATP 通道与偏头痛的相关研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 427-434.
DOI: 10.12677/acm.2026.1682811

targeted agents still have limitations such as insufficient response and poor tolerance in some patients. ATP-sensitive potassium [KATP] channels, as core sensors of cellular energy metabolism, can dynamically regulate vascular tone, neuronal excitability and trigeminovascular system activation, and their dysfunction is closely related to migraine initiation and maintenance. This review systematically summarizes the molecular structure, tissue distribution, physiological and pathological functions of KATP channels, focuses on the core pathways mediating migraine, clinical and preclinical evidence, and summarizes the research progress, existing challenges and future directions of anti-migraine therapy targeting KATP channels, so as to provide theoretical support for elucidating migraine mechanism and developing novel targeted drugs.

Keywords

Migraine, ATP-Sensitive Potassium Channels, Pathogenesis, Trigemino-vascular System, Therapeutic Targets

Copyright © 2026 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

偏头痛是一种非常常见的慢性神经系统方面的疾病, 它会对患者的日常生活质量产生严重的影响, 同时也会对社会功能造成显著的损害, 并且由此所带来的个人经济负担以及整个社会层面的经济负担都是十分巨大的[1][2]。从病理生理机制的角度来看, 偏头痛的发病过程是极为复杂的, 同时也涉及多个层面的因素。具体而言, 遗传方面的易感性因素、皮质扩散性抑制这一现象(Cortical Spreading Depression, CSD)、三叉神经血管系统的异常激活、神经源性炎症反应的发生以及机体代谢方面的紊乱等多种因素, 它们之间并不是孤立存在的, 而是相互交织在一起、共同参与并介导了整个疾病从发生到发展的全过程[3]-[7]。就目前临床上所采用的治疗方法而言, 主要可以归纳为三大类: 第一类是急性期的药物治疗, 第二类是预防性的药物治疗, 第三类则是非药物方面的治疗手段。尽管目前已经有一系列可供选择和使用的治疗方案, 但是在实际的临床应用过程中, 仍然不可避免地存在着诸多方面的挑战和不足, 例如治疗效果不够理想、患者对治疗方案的依从性较差, 以及治疗手段在不同地区和人群中的可及性不均等问题[8], 这些尚未解决的问题和现存的困难, 充分凸显了当前迫切需要去探索和发现新的治疗靶点的必要性与紧迫性。最近这些年以来, 学术界和临床领域的研究焦点正在发生一个明显的转变, 即逐渐从过去传统的血管激活学说这一理论框架, 转向了对神经元兴奋性异常以及代谢失调理论的深入关注和研究。在众多新兴的研究方向当中, KATP 通道因为其所承担的作为细胞能量状态“传感器”的这一核心功能和关键角色, 而受到了越来越多研究者的广泛关注和高度重视。当前临床转化最成熟的两类靶点为 CGRP 通路和 PACAP 神经肽通路, KATP 通道作为新兴靶点, 同前两者存在共性, 即三者均依赖三叉神经血管系统作为作用终端, 但在通路层级方面, 三者存在本质区别, CGRP、PACAP 属于上游 G 蛋白偶联受体信号分子[9], 仅为偏头痛触发通路之一, 而 KATP 通道是多条致痛信号的共同下游效应枢纽, 理论上可同时阻断多条独立致痛轴[10]。已有的相关研究结果表明, KATP 通道很有可能通过多种途径发挥其作用, 包括对神经元兴奋性水平的调控、对血管张力状态的调节, 以及对三叉神经血管系统敏感化程度的影响等, 而这些作用使得 KATP 通道在偏头痛的启动阶段以及后续的维持阶段当中, 都可能发挥着至关重要的关键作用[11][12]。来自临床前研究层面的实验证据清楚地显示, Levcromakalim 这种物质能够通过激

活位于脑膜血管平滑肌细胞表面的 KATP 通道, 从而使得血管发生舒张反应, 而血管的这种舒张会进一步导致脑膜上那些具有机械敏感性的伤害感受器被激活, 进而触发皮质扩散性抑制的发生以及降钙素基因相关肽(CGRP)的大量释放[13], 值得特别指出的是, 在偏头痛患者的实际诱发实验当中, Levromakalim 诱发偏头痛发作的效率竟然高达百分之百, 而作为对比, CGRP 的诱发效率大约仅为百分之六十左右, 两者之间存在着非常显著的差距[14]。正是因为这种极高的诱发效率和远超其他已知因子的效力, 使得 KATP 通道这一靶点被认为极有希望成为突破当前偏头痛治疗瓶颈的一个关键性的切入点。基于以上背景和研究现状, 本文的主要目的和核心内容是: 首先对 KATP 通道的分子层面的特性、在人体内的组织分布情况以及其所承担的正常生理功能进行系统性地梳理和全面的介绍; 在此基础上, 重点且深入地阐述 KATP 通道在偏头痛整个病理生理过程当中所发挥的具体作用机制, 并对相关的实验研究证据进行详细的归纳和分析; 最后, 本文还将对 KATP 通道作为一种新型的、具有潜在价值的治疗靶点的未来发展前景进行探讨和展望。

2. KATP 通道的生物学特性

2.1. 结构与分布

KATP 通道在分子结构上属于一种异源八聚体复合物, 其由内向整流钾通道亚基(即 Kir6.x)与磺酰脲受体亚基(即 SUR)按照 4:4 的化学计量比组装而成。就目前已明确鉴定的亚基类型而言, 与 KATP 通道功能密切相关的 Kir6.x 亚基主要包括 Kir6.1 和 Kir6.2 两种, 而 SUR 亚基则包括 SUR1 及 SUR2 两种。在这一复合物的功能分工中, Kir6 亚基负责构成离子孔道的核心结构, 是钾离子跨膜转运的直接执行者; SUR 亚基则作为关键的调节单元, 其通过自身所携带的核苷酸结合域(NBDs)来感知细胞内 ATP 与 ADP 比值的动态变化, 并据此对通道的开放与关闭状态进行精细调控[15]。从组织分布的角度来看, KATP 通道在神经系统和血管系统中均呈现出广泛的表达特征。具体到脑血管系统, Kir6.1/SUR2B 复合物在脑血管平滑肌细胞中呈现出特异性的高表达模式, 已被证实深度参与了神经血管耦合这一重要的生理过程[16]。更进一步地, KATP 通道不仅广泛分布于颅内动脉的平滑肌细胞, 同时也在血管内皮细胞中有所表达, 且其分布特征呈现出明显的血管大小依赖性以及脑区依赖性。利用 RT-PCR 技术所开展的分子生物学研究已明确证实, Kir6.1/SUR2B 亚基在大鼠、猪以及人脑的脑膜中动脉(MMA)和大脑中动脉(MCA)中均有表达[17]。值得特别关注的是, Kir6.1、Kir6.2、SUR1 及 SUR2 这四种亚基均在三叉神经节以及三叉尾核中被检测到表达, 其中 Kir6.1 和 Kir6.2 在三叉神经节三个分支的各类神经元胞体中均呈现出免疫阳性反应, 这一发现提示 KATP 通道不仅在脑血管张力的调节过程中发挥着潜在的功能作用, 同时也在三叉痛觉信号的传导通路中也可能具有不可忽视的功能意义[17]。但现有研究仍存在明显缺陷, 由于缺乏人脑不同偏头痛易感脑区 KATP 亚型定量表达数据, 无法区分皮层神经元与血管通道的表达丰度差异, 且现有动物实验多采用啮齿类、猪脑组织, 人与啮齿类 SUR2B 剪接变体存在序列差异, 血管对 KATP 调节剂的反应敏感性不完全等同, 直接限制动物数据向人体推演的可信度。

2.2. 生理与病理功能

KATP 通道在胰腺、心脏、平滑肌及脑等多种组织中呈现差异化表达, 其由 Kir6.x/SUR 亚基的不同组合所赋予的分子多样性, 决定了该通道功能的高度复杂性, 使其成为名副其实的“细胞能量代谢核心传感器”[18]。在生理状态下, 该通道通过感知细胞内 ATP/ADP 比值的变化, 动态调控细胞膜电位与兴奋性。具体而言, 细胞内 ATP 水平升高时, 通道受到抑制, 膜电位趋向去极化, 维持细胞的正常兴奋性; 反之, 当细胞处于代谢应激状态时, ATP/ADP 比值下降则激活通道, 促使钾离子外流, 引起细胞超极化, 从而降低细胞的兴奋性, 这一机制在海马、黑质等代谢敏感脑区的稳态维持中尤为重要[12][19]。除了对神经元兴

奋性的调控, KATP 通道在脑血管张力调节中也发挥着核心作用。研究表明, KCNJ8/ABCC9 型 K-ATP 通道是脑血管张力调控的核心分子。在脑血管平滑肌细胞中, 该通道激活可致膜电位超极化, 抑制 T 型电压依赖性钙通道(VDCC)活性, 降低胞内 Ca^{2+} 振荡频率, 从而引起血管舒张, 此机制构成神经血管耦合的重要分子基础[20]。在病理状态下, KATP 通道的功能呈现出保护与损伤并存的“双刃剑”特性[21]。一方面, 多种神经退行性疾病及脑损伤的模型中显示, 尼可地尔、二氮嗪这些 KATP 通道的开放剂可以抑制神经元过度兴奋、减轻细胞内钙超载、减少活性氧生成及抑制小胶质细胞异常活化, 从而展现出神经保护潜力[22]; 另一方面, KATP 通道的功能异常也可能加速神经退行性病变的进程。有研究表明, 当编码 SUR2 亚基的 ABC9 基因发生变异时, 老年性海马硬化的风险也会显著增加[23]。在急性脑损伤的病理环境下, 能量代谢产生障碍, SUR1 可通过替代剪接生成分子量约 65 kDa 的短变体, 该短变体与 ATP 亲和力显著减低, 使通道在低 ATP 环境中被激活, 从而降低神经元兴奋性以发挥适应性保护作用, 但 SUR1 亚基亦可与 TRPM4 形成非选择性的阳离子通道(NSCC), 该通道在低 ATP 条件下可异常激活, 导致钠离子与水内流, 引发细胞毒性水肿, 成为继发性脑损伤的关键机制之一[24][25]。上述研究提示, KATP 通道可以整合代谢信号、电活动及血管功能, 在神经系统的调节网络中扮演重要角色, 其特异性表达的多种亚型、可变剪接以及在病理诱导条件下发生的功能重塑, 皆为靶向治疗神经系统疾病奠定了重要的分子基础[26]。

3. KATP 通道与偏头痛的病理生理关联

3.1. 潜在作用途径

KATP 通道通过多条相互关联且互补的通路参与偏头痛等病理生理[13]。偏头痛先兆的神经生理基础通常被认为是皮层扩散性抑制(CSD), 其发生与传播依赖于神经元的能量代谢状态[27]。既往偏头痛诱导药物 CGRP、硝酸甘油、西洛他唑——即使在仅有先兆的患者中。也只能够诱发无先兆发作[28]。相比之下, 一项随机、双盲、安慰剂对照的交叉试验表明, KATP 通道开放剂 levromakalim 能在偏头痛患者中稳定诱发有先兆发作, 其最有可能的机制为: levromakalim 可以使神经元、胶质细胞以及脑血管上的 KATP 通道的开放, 导致 K^{+} 外流, 细胞外钾离子浓度局部升高, 使邻近神经元去极化, 一旦达到阈值, 就会启动缓慢传播的去极化波, 即 CSD [29]。但是在动物模型中局部皮层应用 levromakalim 并未直接增加 CSD 的频率或降低其阈值, 因此人类中 KATP 通道触发 CSD 的确切途径仍不完全明确[30]。除此之外, KATP 通道的活性与三叉神经血管系统的敏化过程密切相关[31]。三叉神经节及其支配的脑膜血管系统是偏头痛疼痛信号产生的核心部位, 多种促痛神经肽在此释放[32]。KATP 通道在三叉神经元及脑膜伤害感受器上的功能性表达, 意味着它可能通过感知局部代谢环境的变化, 直接或间接地调节神经元的放电模式以及关键致痛介质的释放, 从而参与疼痛通路的敏化[33][34]。除了可以感知局部代谢的变化, KATP 通道作为神经血管耦合的关键介质, 在偏头痛相关的血流动力学变化中可能扮演核心角色[13]。该通道在脑血管平滑肌细胞中的特异性高表达, 使其成为连接神经元活动与血管反应的重要桥梁[35]。通道激活引发的血管舒张效应, 可能与偏头痛发作间期观察到的复杂脑血流改变直接相关[13]。研究表明, 由 KATP 通道介导的血管舒张机制可能独立于经典的神经源性炎症通路[31], 这为理解偏头痛中血管现象的异质性[36]提供了新的视角。值得一提的是越来越多的证据将偏头痛与潜在的代谢紊乱联系起来, 线粒体功能障碍和氧化应激水平升高[14]。KATP 通道作为细胞能量状态的首要传感器[13], 自然成为连接这些代谢异常与神经系统高反应性的潜在分子枢纽。因此, 该通道可能构成了一个整合“代谢失调 - 神经元兴奋性增高 - 血管反应异常”的病理生理轴, 在偏头痛的启动和维持中占据中心地位。

3.2. 临床与临床前证据

强有力的临床证据表明, KATP 通道的激活是高效的偏头痛触发因素[37]。静脉注射非选择性 KATP

通道开放剂左旋克罗卡琳(levcromakalim)在健康志愿者中诱发头痛的比例高达 86%, 而在偏头痛患者中诱发偏头痛上比例则达到了 100% [10], 其效率远远高于 CGRP 等其他触发剂[38]。最新的亚型选择性研究揭示, 这种诱发作用主要依赖于激活血管平滑肌上的 Kir6.1/SUR2B 亚型, 而非神经元/胰腺上的 Kir6.2/SUR1 亚型[39] [40]。亦有研究表明左旋克罗卡琳诱发偏头痛的作用独立于 CGRP 通路, 提示 KATP 通道位于 CGRP 信号的上游或平行通路[41]。

来自动物模型层面的研究证据进一步有力地支持了血管机制在偏头痛病理生理中所占据的核心地位。研究者利用 Kir6.1 条件性敲除小鼠所开展的实验研究结果表明, 这类基因工程小鼠对于由左旋克罗卡琳所诱导产生的痛觉超敏表现出了显著的抵抗效应, 实验还观察到, 其脑血管组织对于左旋克罗卡琳所介导的舒张反应也出现了明显的功能受损现象[42]。但是当前研究存在显著的“临床诱发强, 阻断临床弱”的失衡现象。人体试验中同等剂量格列苯脲却无法阻断左旋克罗卡琳诱发的头痛发作。可能的两大原因包括格列苯脲对人脑血管 Kir6.1/SUR2B 亚型结合亲和力不足, 仅强效阻断胰腺 Kir6.2/SUR1, 无法达到颅内有效阻断浓度, 以及人体偏头痛致病通路多样, 单纯抑制 KATP 仅阻断血管分支, 中枢神经元层面的敏化通路不受影响, 而小鼠模型通路单一, 因此阻断效果更显著[43] [44], 因此, 不能简单将动物药效外推至人体, 必须开发血管亚型高选择性小分子。

4. 靶向 KATP 通道的治疗潜力与挑战

目前已有证据将 Kir6.1/SUR2B 亚型确立为极具前景的抗偏头痛新靶点。理论而言, 该亚型的选择性拮抗剂可阻断 KATP 通道开放导致的病理性血管扩张及相关神经血管信号转导而达到预防或治疗偏头痛效果。临床前研究为此提供了有力支持——作为 KATP 通道阻滞剂的格列苯脲、格列喹酮等药物已被证实可在偏头痛动物模型中有效减轻痛觉超敏并显著抑制 CGRP 的释放, 这也进一步印证了 KATP 通道在偏头痛疼痛通路中的关键介导作用[45]。KATP 通道有望针对偏头痛的不同亚型提供精准的个体化治疗, 就有先兆型偏头痛(MA)而言, 其核心病理标志为 CSD, 现有研究表明左旋克罗卡琳通过开放血管 Kir6.1/SUR2B, 继发皮层钾离子蓄积、去极化波扩散, 是唯一可稳定诱发先兆的致痛剂[46]。相较于 CGRP、PACAP 拮抗剂仅能缓解头痛, 无法阻断先兆视觉、感觉异常, 高选择性 Kir6.1/SUR2B 拮抗剂可同时阻断血管舒张与 CSD 启动, 是有先兆偏头痛精准预防的最优候选靶点, 尤其适合先兆发作频繁、伴随皮质兴奋性升高的患者。无先兆偏头痛(MO)患者虽无明显的 CSD, 但普遍存在颅内血管高反应性、线粒体代谢缺陷, 针对部分对 CGRP 单抗应答不佳的 MO 患者, 靶向 Kir6.1/SUR2B 可覆盖 CGRP 通路非依赖型头痛, 可作为 CGRP 治疗失败后的二线精准方案[37]。不过, 在临床转化方面非选择性 KATP 通道阻滞剂面临重大挑战, 主要矛盾点在于现有 KATP 通道的阻滞剂对 Kir6.1/SUR2B 的抑制选择性差、效力不足, 且对胰腺的 Kir6.2/SUR1 亚型亦有强力阻断作用, 由此带来难以接受的低血糖风险, 导致其在人体试验中的疗效有限[43] [44]。因此, 利用结构生物学和现代药物发现技术, 设计对脑血管靶点具有高亲和力且对胰腺亚型影响最小化的新型化合物从而开发高选择性、强效的 Kir6.1/SUR2B 拮抗剂成为未来核心的研究方向。此类药物需要经过系统的临床前药效学 and 安全性评估, 并最终在临床试验中验证其对急性或预防性偏头痛治疗的有效性和安全性[37] [47]。在聚焦临床研究的同时亦不能忽视基础研究, 进一步阐明 KATP 通道下游的具体效应通路及其与 CSD、中枢敏化等其他偏头痛关键机制等交互作用, 将为精准治疗提供更深入的理论基础[12] [48]。

5. 总结与展望

KATP 通道, 尤其是在血管平滑肌细胞中呈现出显著富集特征的 Kir6.1/SUR2B 亚型, 已被越来越多的证据表明其在偏头痛复杂的病理生理过程中发挥着不可忽视的关键作用。该通道的激活已被证实为迄

今为止已知的、能够最为高效且稳定地诱发偏头痛发作的触发因素, 其背后所涉及的核心机制主要包括由通道开放所直接介导的脑血管扩张效应, 以及由此所进一步引发的一系列下游神经血管信号的传递与放大过程。正因如此, Kir6.1/SUR2B 亚型被广泛认为是突破当前偏头痛治疗所面临瓶颈的一个极具开发潜力的全新药物靶点。然而, 尽管现有的非选择性 KATP 通道阻滞剂由于其对不同亚型之间缺乏足够的区分能力而在临床转化应用中受到了相当显著的限制, 但针对性地开发能够高选择性拮抗 Kir6.1/SUR2B 亚型的药物分子, 则代表了一种在治疗理念上全然不同的、具有明确转化前景的全新治疗策略。此类药物若能被成功研发并推进至临床应用阶段, 其意义将不仅限于有望为那些对现有各类预防性及急性治疗方案均反应不佳的难治性偏头痛患者群体提供一种全新的治疗选择, 更在于其将从根本上深化我们对于偏头痛发生发展过程中能量代谢状态与神经血管耦联之间所存在的复杂而精密的相互关系的认识, 从而有力地推动整个偏头痛领域向更加精准化和个体化的诊疗方向持续迈进。

参考文献

- [1] Ashina, M., Buse, D.C., Ashina, H., Pozo-Rosich, P., Peres, M.F.P., Lee, M.J., *et al.* (2021) Migraine: Integrated Approaches to Clinical Management and Emerging Treatments. *The Lancet*, **397**, 1505-1518. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32342-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32342-4)
- [2] Dong, L., Dong, W., Jin, Y., Jiang, Y., Li, Z. and Yu, D. (2025) The Global Burden of Migraine: A 30-Year Trend Review and Future Projections by Age, Sex, Country, and Region. *Pain and Therapy*, **14**, 297-315. <https://doi.org/10.1007/s40122-024-00690-7>
- [3] 韩雅婷, 郭淮莲. 偏头痛的代谢组学研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(9): 682-687.
- [4] 陈艳, 李俊青, 郭路, 等. 皮质扩布抑制在偏头痛中的作用机制及治疗策略研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2026, 32(3): 207-214.
- [5] 徐菲, 刘儒昶, 王天云, 等. 偏头痛的遗传学研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2024, 30(1): 52-56.
- [6] Christensen, R.H., Ashina, H. and Ashina, M. (2025) The Vessel-to-Neuron Trigeminovascular Hypothesis of Migraine Pathogenesis—The “Pro” Argument. *The Journal of Headache and Pain*, **26**, Article No. 248. <https://doi.org/10.1186/s10194-025-02130-z>
- [7] Morgan, C.T. and Nkadameng, S.M. (2025) The Role of Inflammation in Migraine Headaches: A Review. *FASEB Bio-Advances*, **7**, e70033. <https://doi.org/10.1096/fba.2024-00188>
- [8] Chiang, C., Porreca, F., Robertson, C.E. and Dodick, D.W. (2024) Potential Treatment Targets for Migraine: Emerging Options and Future Prospects. *The Lancet Neurology*, **23**, 313-324. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(24\)00003-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(24)00003-6)
- [9] Kuburas, A. and Russo, A.F. (2023) Shared and Independent Roles of CGRP and PACAP in Migraine Pathophysiology. *The Journal of Headache and Pain*, **24**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01569-2>
- [10] Clement, A., Guo, S., Jansen-Olesen, I. and Christensen, S.L. (2022) ATP-Sensitive Potassium Channels in Migraine: Translational Findings and Therapeutic Potential. *Cells*, **11**, Article No. 2406. <https://doi.org/10.3390/cells11152406>
- [11] Al-Karaghali, M.A., Hansen, J.M., Guo, S., Olesen, J. and Ashina, M. (2019) Opening of ATP-Sensitive Potassium Channels Causes Migraine Attacks: A New Target for the Treatment of Migraine. *Brain*, **142**, 2644-2654. <https://doi.org/10.1093/brain/awz199>
- [12] Gross, E.C., Lisicki, M., Fischer, D., Sándor, P.S. and Schoenen, J. (2019) The Metabolic Face of Migraine—From Pathophysiology to Treatment. *Nature Reviews Neurology*, **15**, 627-643. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0255-4>
- [13] Al-Karaghali, M.A., Hansen, J.M., Severinsen, J., Jansen-Olesen, I. and Ashina, M. (2017) The K_{ATP} Channel in Migraine Pathophysiology: A Novel Therapeutic Target for Migraine. *The Journal of Headache and Pain*, **18**, Article No. 90. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0800-8>
- [14] Ashina, M., Terwindt, G.M., Al-Karaghali, M.A., de Boer, I., Lee, M.J., Hay, D.L., *et al.* (2021) Migraine: Disease Characterisation, Biomarkers, and Precision Medicine. *The Lancet*, **397**, 1496-1504. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32162-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32162-0)
- [15] Ding, D., Wu, J., Duan, X., Ma, S., Lai, L. and Chen, L. (2022) Structural Identification of Vasodilator Binding Sites on the SUR2 Subunit. *Nature Communications*, **13**, Article No. 2675. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30428-y>
- [16] McClenaghan, C. and Nichols, C.G. (2022) Kir6.1 and SUR2B in Cantú Syndrome. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **323**, C920-C935. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00154.2022>
- [17] Daoud, H.A.S., Kokoti, L. and Al-Karaghali, M.A. (2024) K_{ATP} Channels in Cerebral Hemodynamics: A Systematic

- Review of Preclinical and Clinical Studies. *Frontiers in Neurology*, **15**, Article ID: 1417421. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1417421>
- [18] Wang, M., Wu, J., Ding, D. and Chen, L. (2022) Structural Insights into the Mechanism of Pancreatic K_{ATP} Channel Regulation by Nucleotides. *Nature Communications*, **13**, Article No. 2770. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30430-4>
- [19] Lv, J., Xiao, X., Bi, M., Tang, T., Kong, D., Diao, M., *et al.* (2022) ATP-Sensitive Potassium Channels: A Double-Edged Sword in Neurodegenerative Diseases. *Ageing Research Reviews*, **80**, Article ID: 101676. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101676>
- [20] Ando, K., Tong, L., Peng, D., Vázquez-Liébana, E., Chiyoda, H., He, L., *et al.* (2022) KCNJ8/ABCC9-Containing K-ATP Channel Modulates Brain Vascular Smooth Muscle Development and Neurovascular Coupling. *Developmental Cell*, **57**, 1383-1399.e7. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2022.04.019>
- [21] Ashcroft, F.M. and Rorsman, P. (2013) K_{ATP} Channels and Islet Hormone Secretion: New Insights and Controversies. *Nature Reviews Endocrinology*, **9**, 660-669. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.166>
- [22] Gundi, B., Ho, H.L., Zhang, X., He, A., Xin, D., Ferreira, A.F.F., *et al.* (2026) Therapeutic Potential of K_{ATP} Channels in the Attenuation of Parkinson's Disease Pathogenesis and Progression—A Review. *Neurochemistry International*, **192**, Article ID: 106091. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2025.106091>
- [23] Nelson, P.T., Estus, S., Abner, E.L., Parikh, I., Malik, M., Neltner, J.H., *et al.* (2014) ABCC9 Gene Polymorphism Is Associated with Hippocampal Sclerosis of Aging Pathology. *Acta Neuropathologica*, **127**, 825-843. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1282-2>
- [24] Aguilera, P., Alquisiras-Burgos, I., Franco-Pérez, J. and Rubio-Osornio, M. (2022) The Short Form of the SUR1 and Its Functional Implications in the Damaged Brain. *Neural Regeneration Research*, **17**, 488-496. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.320967>
- [25] Jha, R.M., Rani, A., Desai, S.M., Raikwar, S., Mihaljevic, S., Munoz-Casabella, A., *et al.* (2021) Sulfonylurea Receptor 1 in Central Nervous System Injury: An Updated Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 11899. <https://doi.org/10.3390/ijms222111899>
- [26] Ashcroft, F.M. (2007) ATP-Sensitive K⁺ Channels and Disease: From Molecule to Malady. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **293**, E880-E889. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00348.2007>
- [27] Díaz-Pérez, A., de Eulate, N.A., Masvidal-Codina, E., Illa, X., Navarro, X., Guimerà-Brunet, A., *et al.* (2026) Cortical Spreading Depolarizations in Stroke: Mechanisms, Neuroprotective Interventions, and Monitoring Techniques. *Gero-Science*, **48**, 2123-2151. <https://doi.org/10.1007/s11357-025-01988-w>
- [28] Christiansen, I., Thomsen, L., Dagaard, D., Ulrich, V. and Olesen, J. (1999) Glyceryl Trinitrate Induces Attacks of Migraine without Aura in Sufferers of Migraine with Aura. *Cephalalgia*, **19**, 660-667. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1999.019007660.x>
- [29] Al-Karagholi, M.A., Ghanizada, H., Nielsen, C.A.W., Hougaard, A. and Ashina, M. (2021) Opening of ATP Sensitive Potassium Channels Causes Migraine Attacks with Aura. *Brain*, **144**, 2322-2332. <https://doi.org/10.1093/brain/awab136>
- [30] Zhao, J. and Levy, D. (2018) Dissociation between CSD-Evoked Metabolic Perturbations and Meningeal Afferent Activation and Sensitization: Implications for Mechanisms of Migraine Headache Onset. *The Journal of Neuroscience*, **38**, 5053-5066. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0115-18.2018>
- [31] Kokoti, L., Al-Karagholi, M.A. and Ashina, M. (2020) Latest Insights into the Pathophysiology of Migraine: The ATP-Sensitive Potassium Channels. *Current Pain and Headache Reports*, **24**, Article No. 77. <https://doi.org/10.1007/s11916-020-00911-6>
- [32] Charles, A. and Pozo-Rosich, P. (2019) Targeting Calcitonin Gene-Related Peptide: A New Era in Migraine Therapy. *The Lancet*, **394**, 1765-1774. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32504-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32504-8)
- [33] Christensen, S.L., Munro, G., Petersen, S., Shabir, A., Jansen-Olesen, I., Kristensen, D.M., *et al.* (2020) ATP Sensitive Potassium (K_{ATP}) Channel Inhibition: A Promising New Drug Target for Migraine. *Cephalalgia*, **40**, 650-664. <https://doi.org/10.1177/0333102420925513>
- [34] Messlinger, K. and Russo, A.F. (2019) Current Understanding of Trigeminal Ganglion Structure and Function in Headache. *Cephalalgia*, **39**, 1661-1674. <https://doi.org/10.1177/0333102418786261>
- [35] Szeto, V., Chen, N.H., Sun, H.S. and Feng, Z.P. (2018) The Role of K_{ATP} Channels in Cerebral Ischemic Stroke and Diabetes. *Acta Pharmacologica Sinica*, **39**, 683-694. <https://doi.org/10.1038/aps.2018.10>
- [36] Liao, C.C., Liao, K.R. and Li, J.M. (2026) Unraveling the Cross-Tissue Neuroimmune-Vascular Genetic Architecture of Migraine Using Integrated Multi-Omics, Single-Cell, and Spatial Transcriptomics: Prioritizing T-Cell Regulatory Networks and Peripheral Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, **27**, Article No. 1615. <https://doi.org/10.3390/ijms27031615>
- [37] Clement, A., Christensen, S.L., Jansen-Olesen, I., Olesen, J. and Guo, S. (2023) The ATP Sensitive Potassium Channel

- (K_{ATP}) Is a Novel Target for Migraine Drug Development. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **16**, Article ID: 1182515. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1182515>
- [38] Russo, A.F. and Hay, D.L. (2023) CGRP Physiology, Pharmacology, and Therapeutic Targets: Migraine and Beyond. *Physiological Reviews*, **103**, 1565-1644. <https://doi.org/10.1152/physrev.00059.2021>
 - [39] Kokoti, L., Al-Karagholi, M.A., Zhuang, Z.A., Amirgulyev, S., Amin, F.M. and Ashina, M. (2024) Non-Vascular ATP-Sensitive Potassium Channel Activation Does Not Trigger Migraine Attacks: A Randomized Clinical Trial. *Cephalalgia*, **44**. <https://doi.org/10.1177/03331024241248211>
 - [40] Li, K., McClenahan, S.J., Han, C., Bungard, J.D., Rathnayake, U., Boutaud, O., *et al.* (2024) Discovery and Characterization of VU0542270, the First Selective Inhibitor of Vascular Kir6.1/SUR2B K_{ATP} Channels. *Molecular Pharmacology*, **105**, 202-212. <https://doi.org/10.1124/molpharm.123.000783>
 - [41] Raffaelli, B., Do, T.P., Chaudhry, B.A., Amin, F.M., Ashina, H., Snellman, J., *et al.* (2024) Activation of ATP-Sensitive Potassium Channels Triggers Migraine Attacks Independent of Calcitonin Gene-Related Peptide Receptors: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Cephalalgia*, **44**. <https://doi.org/10.1177/03331024231222916>
 - [42] Christensen, S.L., Rasmussen, R.H., Cour, S.L., Ernsten, C., Hansen, T.F., Kogelman, L.J., *et al.* (2022) Smooth Muscle ATP-Sensitive Potassium Channels Mediate Migraine-Relevant Hypersensitivity in Mouse Models. *Cephalalgia*, **42**, 93-107. <https://doi.org/10.1177/03331024211053570>
 - [43] Christophersen, P. and Dyhring, T. (2023) The Shortcoming of Using Glibenclamide in Exploratory Clinical Headache Provocation Studies. *Cephalalgia*, **43**. <https://doi.org/10.1177/03331024231219475>
 - [44] Kokoti, L., Al-Karagholi, M.A., Waldorff Nielsen, C.A. and Ashina, M. (2023) Glibenclamide Posttreatment Does Not Inhibit Levromakalim Induced Headache in Healthy Participants: A Randomized Clinical Trial. *Neurotherapeutics*, **20**, 389-398. <https://doi.org/10.1007/s13311-023-01350-y>
 - [45] Al-Karagholi, M.A., Ghanizada, H., Kokoti, L., Paulsen, J.S., Hansen, J.M. and Ashina, M. (2020) Effect of K_{ATP} Channel Blocker Glibenclamide on Levromakalim-Induced Headache. *Cephalalgia*, **40**, 1045-1054. <https://doi.org/10.1177/0333102420949863>
 - [46] Thomsen, A.V., Al-Karagholi, M.A., Hougaard, A., Ostrowski, S.R., Pedersen, O.B., Hansen, T.F., *et al.* (2024) Investigations of the Migraine-Provoking Effect of Levromakalim in Patients with Migraine with Aura. *Cephalalgia*, **44**. <https://doi.org/10.1177/03331024241237247>
 - [47] Dyhring, T., Jansen-Olesen, I., Christophersen, P. and Olesen, J. (2023) Pharmacological Profiling of K_{ATP} Channel Modulators: An Outlook for New Treatment Opportunities for Migraine. *Pharmaceuticals*, **16**, Article No. 225. <https://doi.org/10.3390/ph16020225>
 - [48] Chen, P.Y., Yen, J.C., Liu, T.T., *et al.* (2023) Neuronal NLRP3 Inflammasome Mediates Spreading Depolarization-Evoked Trigemino-vascular Activation. *Brain*, **146**, 2989-3002. <https://doi.org/10.1093/brain/awad045>