

牙科学 牙本质小管封堵效果体外评价方法 编制说明

一、工作简况

本标准制定任务来源于国家药监局综合司关于印发 2020 年医疗器械行业标准制修订计划项目的通知（药监综械注[2020]48 号），计划项目编号为 N2020085-T-BD。本标准主要起草单位为北京大学口腔医学院口腔医疗器械检验中心，参与起草单位为苏州信和隆医疗器械有限公司。

起草人自 2015 年起开始进行各类牙本质小管封堵材料（脱敏材料、氟保护漆、粘接剂等）的体外封堵效果评价研究。经大量阅读国内外文献，总结了适用于评价牙本质小管封堵效果的两种体外评价方法，分别为牙本质片通透性测量法和利用电镜观察的牙本质小管堵塞率法。起草人借助前期十二五国家科技支撑计划“口腔类材料及输注器具质量控制关键技术研究”（2012BAI22B03）课题进行了涉及牙本质通透性方面的研究，依据文献制作了测量牙本质试片通透性的液压通透试验装置，先后发表涉及牙本质通透性测量和脱敏材料对牙本质通透性影响的多篇国内外论文（共发表中文核心期刊论文 2 篇，SCI 论文 4 篇）。此外，课题组采用扫描电镜研究牙本质小管的堵塞情况，观察并评价堵塞型材料的使用效果。扫描电镜法直观、简便，方法也相对较成熟，因此在文献报道的科研中普遍采用，并且在本检验中心协助企业对产品进行注册检验的领域中也使用多年，为相关产品企业标准通常选择的方法。在前期预试验及收集大量数据和文献资料的基础上，起草人对相关检测方法及验证数据进行收集整理，依据 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则》，参考 YY/T 0127.18《口腔医疗器械生物学评价第 18 部分：牙本质屏障细胞毒性试验》（附录 A），于 2019 年起草了《牙科学 牙本质小管封堵效果体外评价方法》医药行业标准草案。两家起草单位依据草案进行了实验验证。采用了 4 种材料，代表了牙本质小管堵塞型脱敏材料的主要产品类型。

本标准于 2020 年 7 月形成了征求意见稿。

二、标准编制原则和确定标准主要内容的论据

本标准为满足产品质量评价尤其是产品有效性评价和市场监管需求而首次制定。牙本质小管堵塞型牙科脱敏材料是牙科材料的重要组成部分，这类材料的主要功能为封闭暴露的牙本质小管从而达到缓解牙齿敏感的作用。此类材料包含各类脱敏剂、脱敏材料、氟保护漆、粘接剂、树脂等。依据其脱敏机理，目前产品主要有如下几类：

1. 无机填料堵塞型；产品中添加了大量细小颗粒，如羟基磷灰石颗粒，作用于牙本质小管后，可以直接堵塞牙本质小管。

2. 聚合物堵塞型：产品涂抹于牙本质上，待产品固化或有机溶剂挥发后，在牙本质小管表面留下一层有机聚合物，从而封堵牙本质小管。

3. 胶原变性型：采用化学物质如戊二醛，作用于牙本质上，使牙本质胶原变性，从而堵塞牙本质小管。

4. 再矿化型：作用于牙本质表面，通过化学或物理化学作用，使牙本质再矿化或表面沉积矿化物质，从而堵塞牙本质小管。

因此，上述产品对牙齿敏感性的治疗效果(脱敏效果)主要依赖其对牙本质小管的堵塞。然而，目前对这类产品脱敏疗效的评价，主要靠临床试验，评价指标是患者的主观感受。临床试验评价虽然直观，但时间长、费用高、评价主观。但在评价这一类材料脱敏效果方面尚缺乏体外评价方法，也尚未有统一的标准方法。

为了弥补这一空缺，本标准依据堵塞型牙齿脱敏材料的脱敏机理，提出两种可选的体外评价堵塞型牙科材料牙本质小管封堵效果的方法。其中的牙本质通透性测试方法为国际上普遍采用的一种体外研究牙本质通透性的方法，很多研究者用于牙小管封堵效果的评价。另一方面，牙本质小管堵塞率测试方法(扫描电镜法)为利用电镜观察评价该类材料对牙本质的封堵效果，该方法文献上在国内外也已经使用多年且方法成熟。

(一) 方法来源背景

牙本质小管堵塞型牙科材料的重要功能为完全或部分封闭开放的牙本质小管，从而达到降低牙齿敏感的效果。牙本质敏感症是指暴露的牙本质遇到温度、机械或化学等刺激时出现的以短暂、尖锐性疼痛为主诉的一种症状^[1]。暴露的牙本质表面的牙本质小管的管口开放是导致牙本质敏感的关键因素，而更直接的诱因是暴露部位的牙本质通透性^[2]。依据被广泛接受的解释牙本质敏感症的流体动力学说，外界因素刺激暴露的牙本质而引起牙本质小管液不定向流动，机械的搅动了牙髓内容物，间接兴奋了游离神经末梢，产生痛觉^[2]。依据该理论，已经证实降低牙本质的通透性能有效缓解牙本质敏感，封闭或阻塞牙本质小管是降低牙本质通透性的直接手段^[3, 4]。

因此，通过评价牙本质的通透性可以直接反应材料对牙本质小管的封堵效果。牙本质通透性测量方法，于1974年由Outhwaite等学者提出，后应用于评价堵塞型脱敏材料^[5]，目前该方法广泛应用于该研究领域^[6-8]。本标准提出的牙本质试片通透性测量法通过测量试验材料使用前后的牙本质试片的通透性，计算出相对通透值，用于评价封堵效果。经过大量前期预实验，证实切实可行。另一方面，利用扫描电子显微镜(SEM)观察牙本质表面是应用最早且简便的研究方法，利用SEM可观察牙本质小管的形态、数目、开放情况以及表面沉

积物等，同时可计算牙本质小管的封堵率^[9,10]。本标准提出的牙本质小管堵塞率法为利用 SEM 观察对照组牙本质试片和试验组牙本质试片表面形态，对照试片和试验试片为同一试片上一分为二的对称的两部分，记录对称位置一定区域内的未封闭小管数量，计算使用材料后的牙本质小管堵塞率，用以评价封堵效果。该方法作为企业标准已应用于注册检验领域多年，方法成熟。

（二）标准主要内容

1. 题目

本标准属于牙科学系列标准。题目中“封堵”用词经反复推敲选定，该词的英文同义名词为“occlusion”，其近义词有“堵塞”、“封闭”、“阻塞”等，英文文献中经常出现的“occlusion”直译为“封闭/闭合”居多，考虑到“封闭/闭合”独立使用时含义为完全性的密封，而往往这类材料对牙本质小管的堵塞作用为完全或部分的堵塞，因此起草人认为“封堵”更加贴切。

2. 范围

起到封堵牙本质小管功能的主要牙科医疗器械类产品为脱敏剂，然而除脱敏剂外，还有许多牙科产品也能达到该功效，例如粘接剂、氟保护漆、树脂等，因此本标准的适用范围为所有能起到封堵牙本质小管的牙科材料或其他口腔用产品。

封堵牙本质小管的方式可以为物理性，例如颗粒填充、树脂覆盖等，也可以为化学性的，例如与牙本质胶原蛋白或牙本质硬组织产生变性、再矿化等化学反应从而堵塞小管。对于单纯以安慰牙髓神经为主要原理的脱敏材料来说，本标准的适用性较差。因此，对采用钾离子等作用于牙髓神经而达到治疗牙齿敏感的非牙本质堵塞型产品，本标准不适用。

3. 规范性引用文件

由于目前尚无相关国家或行业标准涉及此内容，因次该部分只涉及引用 GB/T 9937 牙科学 名词术语。

4. 术语和定义

对一些关键的术语和定义进行了规定，有国家标准的术语，引用国家标准。

5. 方法一 牙本质通透性测试

依据大量文献资料和前期预试验总结出该方法。

其中 4.2 条牙本质试片的数量依据文献选取，结果取 5 次平行试验的平均值，虽然牙本质通透性的个体差异较大，但由于本方法每一片牙本质试片处理前的通透值为自身对照，因此可大大降低个体通透性差异带来的影响。4.2.1 和 4.2.2 分别为人来源和牛来源牙本质试片的切取方法和位置，该部分参考 ISO 7405 中对牙本质片的要求规定和 YY/T 0519-2009 中关

于牙齿储存的要求而制定。ISO 7405 附录 B 牙本质屏障细胞毒性试验中对牙本质试片在选取位置、消毒灭菌方面的要求和本方法是一致的。YY/T 0519-2009 为牙科材料粘接的测试标准，由于涉及牙本质的使用，因此对牙齿的储存要求也和本标准基本一致。

6. 方法二 牙本质小管堵塞率测试

依据大量文献资料和前期预试验总结出该方法。5.2 条中规定了使用牙本质试片的数量，目前文献和各企业方法中多采用最少使用 1 片试片。为排除操作差异，本标准将平行试验数量提高为 3 片，结果为取三次平行试验的平均值。

三、主要试验（或验证）的分析、综述报告，技术经济论证，预期的经济效果

虽然本标准所规定的两种方法在研究领域已经广泛应用数十年，但尚未被总结成标准方法在检测领域推广，该标准涉及的国内外注册产品数量繁多，仅脱敏剂类已注册医疗器械产品国产就有 47 个进口有 26 个。而粘接剂、氟保护剂、树脂等产品，虽然有其他主要用途，如粘接、防龋、龋齿充填等，但一些产品也宣称具有脱敏效果，因此也属于该标准的评价范围。该标准的实施将弥补长期以来对此类产品有效性体外评价方法的空缺。该标准可以对以脱敏剂为代表的多种口腔材料的牙本质小管封堵效果进行全面有效的体外评价。

经试验验证，该方法科学、可行、重复性好。

具体试验分析见验证报告和验证报告汇总报告。

四、采用国际标准和国外先进标准的情况（包括采用对象的选取、采标一致性程度的确定、与采标对象的差异及原因，与国际、国外同类标准水平的对比情况）

《牙科学 牙本质小管封堵效果体外评价方法》标准为初次制定的标准，没有国际标准、国家标准或行业标准可以参考和借鉴。

五、与有关的现行法律、法规和强制性标准的关系

与现行法律、法规未见冲突。

六、重大分歧意见的处理经过和建议

无。

七、标准性质的推荐

考虑到该标准为方法标准，因此建议为推荐性标准。

八、贯彻标准的要求和建议措施（组织措施、技术措施、过渡办法等）

在标准发布后到实施前，需对标准使用单位进行宣贯。以利于各方理解和使用。

九、废止现行有关标准的建议

无。

十、其他应予以说明的事项（如有关专利的说明）

无。

十一、参考文献

- [1] Orchardson R , Collins W J . Clinical features of hypersensitive teeth.[J]. British Dental Journal, 1987, 162(7):253-6.
- [2] Brannstrom, Martin. The hydrodynamic theory of dentinal pain: Sensation in preparations, caries, and the dentinal crack syndrome[J]. Journal of Endodontics, 1986, 12(10):453-457.
- [3] Pashley D H . Mechanisms of dentin sensitivity.[J]. Dental Clinics of North America, 1990, 34(3):449.
- [4] Greenhill J D , Pashley D H . The effects of desensitizing agents on the hydraulic conductance of human dentin in vitro.[J]. Journal of Dental Research, 1981, 60(3):686-698.
- [5] Outhwaite W C , Mckenzie D M , Pashley D H . A versatile split-chamber device for studying dentin permeability.[J]. Journal of Dental Research, 1974, 53(6):1503.
- [6] Wang Z , Sa Y , Sauro S , et al. Effect of desensitising toothpastes on dentinal tubule occlusion: A dentine permeability measurement and SEM in vitro study[J]. Journal of Dentistry, 2010, 38(5):400-410.
- [7] Komabayashi T , Imai Y , Ahn C , et al. Dentin permeability reduction by a sequential application of calcium and fluoride-phosphate solutions.[J]. Journal of Dentistry, 2010, 38(9):736-741.
- [8] Sauro S , Watson T F , Thompson I . Dentine desensitization induced by prophylactic and air-polishing procedures: An in vitro dentine permeability and confocal microscopy study[J]. Journal of Dentistry, 2010, 38(5):411-422.
- [9] N J, Mordan, P M, Barber, D G, Gillam. The dentine disc. A review of its applicability as a model for the in vitro testing of dentine hypersensitivity.[J]. Journal of Oral Rehabilitation, 1997, 24(2):148-156.
- [10] Banfield N , Addy M . Dentine hypersensitivity: development and evaluation of a model in situ to study tubule patency[J]. Journal of Clinical Periodontology, 2004, 31(5): 325-335.