(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101300471 B
(45)授权公告日 2013.06.05

(21)申请号 200680040686.0
(22)申请日 2006.09.06
(30)优先权数据
2005904860 2005.09.06 AU
(85)PCT申请进入国家阶段日
2008.04.29
(86)PCT申请的申请数据
PCT/AU2006/001304 2006.09.06
(87)PCT申请的公布数据
WO2007/028202 EN 2007.03.15
(73)专利权人 莱卡生物系统墨尔本有限公司
地址 澳大利亚维多利亚
(72)发明人 爱德华多·沃姆
柴斯特·约翰·汉德尔森
尼韦勒·约翰·法枚尔
(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司 11219
代理人 郑立 林月俊
(51)Int.Cl.
G01N 1/36(2006.01)
G01N 1/44(2006.01)
(56)对比文件
CN 1340156 A,2002.03.13, 全文.
EP 1321757 A2,2003.06.25, 说明书第2-3段.
审查员 王伟

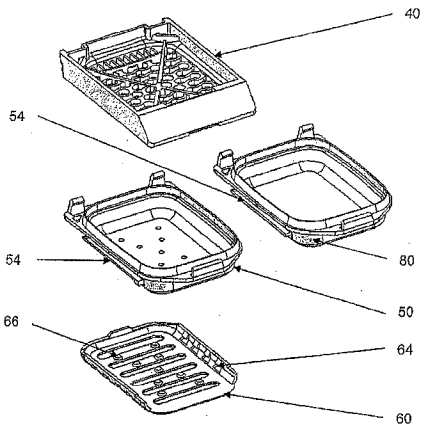
权利要求书2页 说明书9页 附图8页

(54)发明名称

用于处理组织样本的方法和装置

(57)摘要

提供了一种用于处理和包埋组织样本的组织处理装置,包括支撑件和定位器。所述支撑件与覆盖物形成一个腔室,处理之前,组织样本在所述腔室内被定向。处理之后,将所述腔室内的组织样本进行包埋并移除定位器,留下在包埋材料中正确定向的组织样本,安装到支撑件上,准备用超薄切片机进行切片。



CN 101300471 B

1. 一种处理组织样本的方法，其在固定、脱水所述组织样本或者用石蜡渗透所述组织样本的组织操作步骤之前对组织样本进行处理，所述方法包括如下步骤：

将粘合剂涂敷到组织定位器上；

将组织样本置于所述组织定位器上；

使用所述粘合剂将所述组织样本相对于所述组织定位器定向；

在所述定向的步骤之后，对处于已定向的位置上的所述组织样本应用组织处理程序。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其中将粘合剂涂敷到组织定位器上的步骤包括向所述定位器的表面涂敷一薄层粘合剂。

3. 如权利要求 1 所述的方法，包括将组织定位器与组织支撑件连接的步骤。

4. 如权利要求 1-3 任一项所述的方法，其中所述组织处理程序包括在包埋介质中包埋所述样本的步骤。

5. 如权利要求 4 所述的方法，包括一旦所述组织已经被包埋，则将所述组织定位器从所述组织支撑件上移除的步骤。

6. 如权利要求 1 所述的方法，包括在对所述组织样本定向后将所述粘合剂活化的步骤。

7. 一种组织处理装置，包括组织支撑件、组织定位器，并适合将粘合剂涂敷到所述定位器的表面以及适合在组织样本被进行所述的用于固定、脱水所述组织样本或者用石蜡渗透所述组织样本的组织操作步骤之前对该组织样本进行定向，其中在所述支撑件与所述定位器之间形成腔室，使得定位器表面上的粘合剂基本位于所述腔室内。

8. 如权利要求 7 所述的组织处理装置，其中所述定位器在其内具有许多孔，用于协助组织样本与所述定位器表面的粘着。

9. 如权利要求 8 所述的组织处理装置，其中所述孔包括锥形，用于协助粘合剂与定位器的结合。

10. 如权利要求 7 所述的组织处理装置，其中所述定位器的表面具有一个或多个流体流通道。

11. 如权利要求 10 所述的组织处理装置，包括用于堵住流体流通过所述流体流通道的构件。

12. 如权利要求 11 所述的组织处理装置，其中所述构件从所述组织处理装置上是可拆卸的。

13. 如权利要求 11 或 12 所述的组织处理装置，其中所述构件可从所述流体流通道打开的位置到所述流体流通道封闭的位置移动。

14. 如权利要求 7 所述的组织处理装置，包括用于粘合剂的覆盖物，所述覆盖物适合在所述组织样本应用前被移除。

15. 一种在能够使得进行至少一种随后的组织处理程序的支撑表面上布置组织样本的方法，该方法包括以下步骤：

在所述表面上涂敷定向介质；

将所述组织样本应用于所述定向介质上，使得组织样本以预先确定的方位相对于所述表面固定；

在应用所述组织样本的步骤之后，向已固定的组织样本应用组织处理程序的至少一个

步骤。

16. 一种在能够使得进行至少一种随后的组织处理程序的支撑表面上布置组织样本的方法，该方法包括以下步骤：

将所述组织样本应用于所述表面上；

向所述表面上涂敷定向介质，使得所述组织样本以预先确定的方位相对于所述表面固定；

在涂敷所述定向介质的步骤之后，向已固定的组织样本应用组织处理程序的至少一个步骤。

17. 如权利要求15或16所述的方法，其中向所述支撑表面涂敷定向介质的步骤包括如下步骤：

活化定向介质；

将活化后的定向介质分配到所述表面上，使得所述定向介质接合所述组织样本。

18. 如权利要求15或16所述的方法，进一步包括以下步骤：

在所述组织样本已经固定到所述表面后，允许所述定向介质进行调整，以使得定向介质与所述表面中的用于协助防止组织样本移动的孔相互作用。

19. 如权利要求15或16所述的方法，其中向已固定的组织样本应用组织处理程序的至少一个步骤的步骤包括：

组织处理程序的固定步骤。

20. 如权利要求19所述的方法，其中所述固定步骤包括：

应用约10%的甲醛溶液，使得在定向介质中形成交联，从而致使所述定向介质在所述组织处理程序的后续步骤期间不能溶解，因而确保所述组织样本在所述组织处理程序的后续步骤期间与所述表面保持固定。

21. 一种组织处理方法，包括如下步骤：

使用定向材料将组织样本结合到定位器上；

在所述定位器与支撑件之间形成处理腔室；并且然后

处理所述组织样本；

包埋所述组织样本；以及

将所述定位器与所述支撑件分开。

22. 适合处理组织样本的装置，所述装置包括；

适于根据预先确定的指令组进行操作的处理器装置，

所述装置与所述指令组结合，适于执行权利要求1-6和15-21的任一项中的方法步骤。

用于处理组织样本的方法和装置

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求澳大利亚临时专利申请No.2005904860的优先权，该申请由Vision BioSystems Limited于2005年9月6日提交，标题是“Methodand Apparatus for Handling Tissue Samples(用于处理组织样本的方法和装置)”，还要求澳大利亚临时专利申请No.xxxxxxxxxx的优先权，该申请由Vision BioSystems Limited于2006年9月5日提交，标题是“Composition and Method for Handling Tissue Samples(用于处理组织样本的组合物和方法)”，它们的说明书以其全文通过引用并入本申请并通用。

技术领域

[0003] 本发明涉及对生物组织样本的处理。具体而言，本发明涉及一种用于处理组织样本以供分析的系统。在本发明的一种形式中，涉及一种用于处理组织样本以供组织学和/或病理学实验室分析的方法和/或装置，包括制备程序，例如组织处理和包埋。

背景技术

[0004] 术语“组织处理程序”一般用来描述用于显微镜检查的组织样本的制备程序，传统上，包括在石蜡中包埋组织样本并利用超薄切片机将石蜡包埋的组织样本切片得非常薄。此后，将所述薄切片抹平到载玻片上，染色，最后用盖玻片盖住用于显微镜检查。在组织病理学中，不仅要考虑细胞的大小和形状，还要考虑组织结构。因此，将组织恰当定向是有用的，以便于超薄切片机切出的平面产生适合于检查的组织横截面。在包埋之前，组织样本可以在组织处理机中进行组织处理，其中利用适合有助于制备供检查的样品的各种液体材料对样本进行处理。在一种典型的组织处理操作中，组织样本可以固定、脱水、清洁，然后用熔化的石蜡渗透。然后根据要进行的检查以及随后的包埋和切片，组织样本可以被染色以用于特定的分析方法。在组织处理步骤中用到的液体材料可以包括甲醛、酒精、二甲苯或者其它溶剂，以及石蜡。近来，改进成为了本申请人的同时待审专利申请的目的，无二甲苯的处理现在是可能的。

[0005] 因此，在此用到的术语“组织处理程序”指的是上面提到的任一种在制备用于检查的组织样本中进行的程序。

[0006] 组织学实施室处理许多用于检查的组织样本，尽可能有效地制备组织样本是重要的。

[0007] 例如，授予McCormick的美国专利NO.3,674,396公开了匣(cassette)，在该匣内，既制备组织样本用于通过暴露于各种溶液而包埋，然后将其接近匣包埋。在McCormick的’396专利中公开了一种方法，其中所述组织样本被静态暴露于制备组织样本所需的各种流体中。在McCormick的’396专利的匣里，用打有孔的壁包住组织样本，同时为各种溶液提供到组织样本的通路，最后是熔化的石蜡。在组织样本经过各种组织处理流体后，熔化的包埋材料可以倒入模具孔内。经过处理的样本组织然后可以从匣内移除并以一种特殊的方法在模具孔内的包埋材料中定向。通常，然后，在涂敷其它的包埋材料将完全包埋所述组织

前，将所述模具放置在冷表面上，使包埋材料的底层硬化，确保所述组织保持在一个正确的方向上。额外的熔化的包埋材料然后倒在组织样本上。然后将用来处理组织样本的匣放置在模具中孔的上方，额外的熔化的包埋材料倒入所述匣内。在包埋的材料固化后，就形成了一个铸块，包括匣作为其底部，和一个突出部分，具有放置在其顶面附近的组织样本。改进用于处理组织样本的各种匣的尺寸已经相对标准化，以便于匣的使用，特别是将块夹到超薄切片机中切割。授予 McCormick 的美国专利 No.5,080,869 描述了一种目前用来处理组织样本的典型匣。McCormick 的’869 专利的匣是可堆叠的，并可以用来制备多个样本。该匣通常包括多个布置在匣壁上的孔，用于以与该匣的底壁平面垂直和平行的方向通过处理流体。该匣还包括匣前壁的倾斜延长部，以便于在片匣上放置标记，用于识别样本。

[0008] 在大多数的组织学实验室内，组织样本是在匣内处理的，所述匣已经根据至少一种事实工业标准来制造，例如类似于上述 McCormick 的’396 专利以及后来的上述 McCormick 的’869 专利。每个组织样本通常使用一个匣，以便于确保样本可以被唯一地识别和标记，以确保精确的诊断。为了诊断的原因，样本可以在尺寸上有很大的不同，从几乎完全填满片匣的样本到直径可能小于 1mm 的小的活组织切片。关于现有技术中的组织匣，组织样本在匣中的保持是松散的、单独的，与其它样本隔离。在组织处理后，下一个步骤通常是将组织样本包埋到石蜡内。所述包埋程序常规包括以下步骤：

[0009] • 在组织处理完成后的某个时间，将样本从片匣内取出；

[0010] • 组织学家选择恰当尺寸的模具来使用；

[0011] • 将小体积的蜡分配到所述模具的底部；

[0012] • 将组织样本放入模具内并由实验室技师使用石蜡定向组织，进行仔细的定向；

[0013] • 将用于超薄切片机的保持固定装置（通常是组织匣的一部分）放置在模具的顶部。该固定装置也设有识别标记；

[0014] • 技师分配额外的蜡，将所述固定装置贴附在组织样本上，现在组织样本被石蜡块包裹；

[0015] • 然后将所述石蜡块冷却和固化；

[0016] • 再将所述石蜡块从所述模具中移除，并准备通过所述固定装置将其安装在超薄切片机上用于切割。

[0017] 上面的程序需要组织学家在组织处理后花时间将所述组织从匣中移出，然后在它们自己模具中的石蜡中对样本进行定向。

[0018] 包括在本说明书中的对文献、装置、行为或者知识的任何讨论是为了解释本发明的内容。不应该被认为是在此公开的本发明的优先权日或者优先权日之前的现有技术基础或者相关领域内公知常识的一部分构成的任何材料，也不应该被认为是在此限定的权利要求。

发明内容

[0019] 在一种实施方式中，处理组织样本的方法包括如下的步骤：将定向材料涂敷到组织定位器上，将组织样本放置在组织定位器上，利用定向材料将组织样本关于组织定位器定位，对处于已定位的位置上的所述组织样本应用组织处理程序。

[0020] 在一种形式中，将定向材料涂敷到组织定位器上的步骤包括向定位器的表面涂敷

薄层定向材料。

[0021] 在一种形式中，所述方法包括在对组织样本定位后使定向材料活化的步骤。这样使组织容易定位，但是一旦被活化，在处理程序期间，例如组织处理期间，组织会保持在原地。

[0022] 在另一种实施方式中，组织处理装置包括组织支撑件，组织定位器，并适合于将定向材料涂敷到所述定位器表面上，其中在所述支撑件与所述定位器之间形成了腔室，使定位器表面上的定向材料基本位于所述腔室内。

[0023] 在一种形式中，定位器具有许多有助于组织样本与所述定位器的表面粘着的键控元件。

[0024] 在一种形式中，所述键控元件是定位器中的孔。在一种形式中，定位器的表面具有一个或多个流体流通道。所述流体流通道可以辅助组织在组织处理器中的处理。

[0025] 在一种形式中，所述组织处理装置包括阻止流体流通过流体流通道的构件。在一种形式中，所述构件可从组织处理装置上拆卸。在一种其它形式中，所述构件可以从流体流通道打开的位置上移动到流体流通道关闭的位置上。这使得流体流通道打开的时候，流体流通过组织处理装置，辅助组织处理，而在包埋组织的时候就会限制流体流通过组织处理装置。

[0026] 在另外一个方面中，组织处理装置包括：

[0027] 具有支撑表面结构的第一构件，所述支撑表面结构适合与定向介质配合，用于将组织样本相对于所述表面以预先确定的方位固定，其中所述样本处理装置的至少一个部分包括不对称横截面，用于确定布置在所述表面上的组织样本的方位。

[0028] 在另一个方面中，一种组织处理方法包括以下步骤：

[0029] 使用定向材料将组织样本粘合到定位器上；

[0030] 在所述定位器与支撑件之间形成处理腔室；

[0031] 处理所述组织样本；

[0032] 包埋所述组织样本；

[0033] 将支撑件与定位器分开。

[0034] 在还一个方面中，公开了一种在允许至少一种组织处理程序的支撑表面上布置组织样本的方法，该方法包括以下步骤：

[0035] 在表面上涂敷定向介质；

[0036] 将组织样本置于所述定向介质上，使组织样本以预先确定的方向相对于所述表面固定；

[0037] 对已固定的组织样本应用组织处理程序的至少一个步骤。

[0038] 在又一个方面中，公开了一种在允许至少一种组织处理程序的支撑表面上布置组织样本的方法，该方法包括以下步骤：

[0039] 将组织样本置于所述表面上；

[0040] 向所述表面涂敷定向介质，使所述组织样本以预先确定的方位相对于所述表面固定；

[0041] 对已固定的组织样本应用组织处理程序的至少一个步骤。

附图说明

[0042] 本申请的进一步的公开、目的、优点和方面可以被相关领域的技术人员参照下面对实施方式的说明结合附图来更好地了解，这些附图仅作为图解说明给出，因此不限制本发明的范围，其中：

[0043] 图 1 显示的是定位器装置的第一种实施方式以及涂敷到其表面的定向介质的透视图；

[0044] 图 2 显示的是定位器装置的第二种实施方式的透视图；

[0045] 图 3 显示的是支撑装置的第一种实施方式的透视图；

[0046] 图 4 显示的是图 1 的定位器以及图 3 的支撑件的透视图；

[0047] 图 5 显示的是支撑装置的第二种实施方式的透视图；

[0048] 图 6a 显示的是定位器装置的第三种实施方式以及应用到其表面的定向介质的透视图；

[0049] 图 6b 显示的是定位器装置的第四种实施方式的透视图；

[0050] 图 7 显示的是适合配合图 6b 的定位器的构件的透视图；

[0051] 图 8 显示的是包括图 5 的支承件、图 6a 和 6b 的定位器以及图 7 的构件的组件的分解透视图；

[0052] 图 9a 和 9b 显示的是图 8 的组件的一种实施方式的两个透视图；图 9c 显示的是图 9a 和 9b 的组件的截面透视图；

[0053] 图 10a 和 10b 显示的是图 8 的组件的第二种实施方式的两个透视图；

[0054] 图 11a 显示的是利用化学结合定向介质在定位器上定向的组织样本的截面示意图；

[0055] 图 11b 显示的是与图 11a 的定位器和定向介质分离的包埋组织样本的截面示意图；

[0056] 图 12a 显示的是利用机械结合定向介质在定位器上定向的组织样本的截面示意图；

[0057] 图 12b 显示的是与图 12a 的定位器和定向介质分离的包埋组织样本的截面示意图；

[0058] 图 13a-13g 是定向介质在具有各种键控机构的实施方式的定位器上的示意性截面图。

具体实施方式

[0059] 参照附图，显示了组织处理装置的两个部分，包括组织定位器 10，如图 1 和 2 所示，以及图 3 所示的包埋支承件 20。如图 4 所示，组织定位器 10 与包埋支撑件 20 适合可拆卸地配合在一起，提供一个处理腔室 30（如图 9c 所示），该腔室 30 可以包含一个或者多个样本或者组织片（未示出）。

[0060] 所示的组织定位器 10 具有许多啮合装置，在该实施方式中，腿 12 适合与包埋支承件 20 的相应的凹入部 14 啮合。其它的将定位器与支撑件连接的方法可以使用。

[0061] 在图 4 中的布置中，可以将组织样本定向在处理腔室内。

[0062] 所述定位器 10 包括支撑表面 16，其在使用中会支撑组织样本（未示出）。在图 2

的实施方式中，支撑表面 16 包括在表面 16 中孔 18 形式的啮合机构。所述孔 18 包括进入腔室 30 的流体流通道的一种实施方式。

[0063] 支撑件 20 包括底部 24 中的孔 22 以及用于识别组织样本的识别表面 26。在本实施方式中，支撑件 20 以在组织处理器中用于处理组织的组织处理装置为基础，所述组织处理器是例如 Leica™TP1050 或者 VisionBioSystems Peloris™ 的组织处理仪器。

[0064] 在图 5 中，显示了包埋支撑件 40，包括位于底部 44 上的孔 42。也可以使用替代的定向机构将组织定位器连接到包埋支撑件 20 上，例如凹入部 46 和 48。

[0065] 图 6a 和 6b 显示了组织定位器 50 的其它实施方式。孔 42 与 52 结合，使处理流体流通过它们之间的腔室，在组织处理器内辅助组织的处理。图 6a 显示了对应于支撑件 40 的凹入部以形成腔室的壁 56。所示的壁没有流体流通道，这对包埋步骤有利，但是，如果在处理期间需要额外的流体流时，可以存在流体流通道。突出部 58 与凹入部 46 和 48 相互作用，使定位器 40 与支撑件 50 可松脱地固定在一起。

[0066] 如图 1 和 6a 所示，可以将材料 70 或 55 分别放置在定位器的支撑表面上。这种材料用来将组织样本（未示出）定向在一个位置上，在一种形式中，用来将组织样本定向在一个特定的方向上。可以使用的包埋材料的类型在同时待审申请中得到了描述，该申请是 Vision BioSystemsLtd 于 2006 年 9 月 5 日提交的，标题是“Method and Apparatus for HandlingTissue Samples（用于处理组织样本的混合物和方法）”，其内容通过引用并入。

[0067] 用于将组织样本以相对于组织处理装置的支撑表面支撑在预先确定的方向上的定向材料可以是包括胶凝剂和有机溶剂的组合物，其中该组合物在室温下基本上是液体。

[0068] 在一种实施方式中，所述胶凝剂是基于碳水化合物的聚合物，选自琼脂糖、琼脂、藻酸盐和纤维素或者其组合，所述琼脂糖包括琼脂糖衍生物和改性的琼脂糖例如低熔点琼脂糖、羟乙基琼脂糖和低分子量琼脂糖，所述纤维素包括羟丙基纤维素。

[0069] 碳水化合物聚合物在相对低的固体含量下具有高凝胶强度。这使得基于这些聚合物的组合物具有合适的机械强度来作为组织样本的粘合剂，却还对溶剂交换赋予了很小的阻力，因为它们具有非常开放和可渗透的结构，这是由于它们的低固体容量。此外，碳水化合物聚合物对组织（动物和植物）具有强亲和力，这使它们在四周形成并对组织样本强粘合。还有，碳水化合物聚合物对组织处理装置的结合强度是足够的，它在整个组织处理程序中将组织可靠地保持在所需的方向上，但是碳水化合物聚合物与组织处理装置的粘合强度使得在包埋好的石蜡样本从组织处理装置的表面上分离下来时，它仍然能从组织处理装置上脱离下来，在所述组织处理装置上，组织样本一直被定向直到包埋程序完成。已经发现，在整个组织处理实验方案中，碳水化合物聚合物通常来说是相对非反应性的。它们还对用在组织学的组织处理实验方案中的各种染料和着色剂具有相对低的保持力。

[0070] 在一种优选的实施方式中，胶凝剂的含量是大约 0.1％（％ w/v）至大约 15％（％ w/v）。更优选地，胶凝剂的含量是大约 0.3％（％ w/v）至大约 10％（％ w/v）。更加优选地，胶凝剂的含量是大约 1％（％ w/v）至大约 4％（％ w/v）。

[0071] 在一种实施方式中，有机溶剂是非水溶剂，选自乙二醇、1,3- 丙二醇，甘油，1,2 丙二醇，1,2 丁二醇，1,3 丁二醇，1,4 丁二醇，聚乙二醇例如二乙二醇、三乙二醇，醇类例如甲醇、乙醇，二甲基甲酰胺，甲酰胺，二甲亚砜，或者其组合。

[0072] 在另一个实施方式中，根据本发明的定向组合物包括抗菌化合物、稳定剂、防腐剂

或者其组合。

[0073] 在此用到的关于定向材料“基本是液体”包括适当粘度的软凝胶或者糊状形式的定向组合物。

[0074] 根据本发明的实施方式的定向组合物能够夹住 (grip) 和 / 或模制以保持或粘附组织，并且在整个组织处理程序例如在室温下采用时的处理中，足以将所述组织保持在适当的方向。

[0075] 优选地，所述材料是一种将组织相对于所述定位器定向的粘合剂，不覆盖所述组织的主要部分。由于在组织处理程序，例如组织处理之前，可以在所述腔室 30 内将放置组织并定向，因而优选使处理流体与尽可能多的组织接触。

[0076] 此外，所述粘合剂应该优选具有以下的一个或者多个特征 ：

[0077] • 充分的保持性，以防止所述组织样本在处理期间以任何明显的方式改变方向 ；

[0078] • 充分的初始粘性，以将组织保持在位置上，但是在放置期间能够对组织进行操作以确保能够获得正确的方向。

[0079] 例如，可以优选使组织最初与材料接触放置，然后正确定向，再增加所述材料的粘性，使得包埋前在所述组织处理装置的典型处理期间，组织的方向不会显著改变。

[0080] 在一种形式中，材料可以在腔室 30 中定向后的某一时候增加它的粘性。实现它的方法的一些示例是使用随时间固定的材料 ；使用与组织中的成分反应的材料 (例如水或者福尔马林) ；使用与定向后放置在材料上的添加剂反应的材料，或者使用压敏胶粘剂。

[0081] 将材料在定位器上定向的方法和构造可以包括 ：将在此描述的液体试剂直接涂敷到定位器上，然后将组织样本以所需的方向放置。在另外一种形式中，定向材料可以是预先涂敷的。预先涂敷的定向材料在对组织定向之前可以由覆盖物覆盖，使得暴露于空气中的气体或湿气或者组织可以促进所述材料的胶凝化，为胶凝之前定向组织提供时间。在另一个实施方式中，定向介质可以通过喷雾涂敷到定位器表面。在另一种实施方式中，定向材料可以首先涂敷到组织，然后将所述组织放置在定位器表面上。

[0082] 处理之后，要对组织进行包埋。为了包埋组织，应该将所述组织在组织支撑表面 16 上定向。使用中，将所述组织放置在定位器例如定位器 50 的表面 16 上。定向材料 55 用来使所述组织能够被定向并被定向在适当位置上。在现有技术的匣中，所述组织会被放置在匣内，但不定向。对组织进行处理，然后处理后，在包埋前或者包埋期间进行定向。这样的程序需要将组织放置在匣内，对组织进行处理，然后将片匣打开并对组织进行定向，典型的是使用包埋材料将所述组织定向并定向在适当的位置上。在此描述的实施方式中，不一定在处理后对组织进行定向，因为所述组织最初不是相对于支撑件定向的，而是相对于可以从所述支撑件上移除的定位器定向的。因此，可以将所述组织相对于定位器定向，以已知的方式将支撑件连接到定位器上，处理组织，包埋组织，将定位器与带有包埋好的组织的支撑件分离，所述组织留在所述支撑件上，并让组织相对于不带有定位器的支撑件定向在适当的位置上。这样是有利的，因为支撑件可以构造成与现有的和超薄切片机相配的组织匣的形状和尺寸相一致。随着支撑件在适当的位置上，所述组织就会被保持在腔室内。通过移除支撑件，超薄切片机就会靠近位于腔室内的包埋好的组织样本，切下包埋好的组织的切片。

[0083] 所述腔室的一个示例是图 9c 所示的腔室。在所述定位器和支撑件或者各自的实施方式中均非必须有孔或者流体流通道。此外，流体流通道可以设置在定位器或者支撑件

的侧壁上。图 6a 也显示了支撑件 50 上的定向材料 55。组织样本可以放置在用于定向的定向材料 55 中。在图 6b 中，在支撑件 50 上显示有孔 52，定向材料可以与所述孔 52 相互作用，例如图 13a-13g 所示。所述孔 52 也可以是直边或者各种其它的结构，包括图 13g 所示的不完全贯穿所述定位器表面。在图 13a-13f 中，显示定向材料 100 没入到了孔 110 内。所述定向材料 100 渗入所述孔 110 内的程度取决于孔 110 的结构、定向材料 100 的粘度、时间、温度以及其它因素。所述定向材料 100 能够被构造成用孔产生合适的键控作用，以获得对所述支撑件的足够的控制，使得组织在处理期间保持定向，但是一旦被包埋，就会从支撑件上脱离下来，并保持被包埋材料例如石蜡包裹，基本上保持了组织的方向。定位器上定向材料的机械键控方法的示例如图 12a 所示，其中利用定向材料 131 将组织样本在定位器 125 上定向。在该实施方式中，当定向材料 131 以薄层涂敷到定位器上时，一些定向材料已经聚集到孔 130 内从而形成了键 133，机械地协助了防止组织移动。当将定位器与支撑件脱离后，如图 12b 所示，所述键从包埋材料上断开，从而将组织样本从定位器上脱离。

[0084] 在另一种形式中，所述定向材料与定位器可以化学键合。该方法如图 11a 和 11b 所示，其中组织 127 置于支撑表面 125 上，所述表面 125 上具有一层定向材料 100。在处理后，粘合到支撑件（未示出）上的包埋材料 129 从定位器 125 上移除，在该实施方式中，所述定向材料 100 保持在定位器 125 上。在此种情形中，所述定向材料可以与所述定位器表面上的材料产生化学相互作用。在粘合剂之间的化学相互作用是普遍的，在上面提到的通过引用并入的同时待审的申请中提到了各种类型的粘合剂。

[0085] 在其它实施方式中，所述定向材料 100 可以部分地或者全部地保留在所述包埋材料上，或者可从定位器和包埋材料上分别移除。

[0086] 处理之后，将组织保持在腔室内的定位器和支撑件可以继续进行包埋阶段。所述定位器和支撑件，例如如图 4 所示，可以置于用于分配包埋材料例如石蜡的分配器下。石蜡通过支撑件上的孔对所述腔室进行填充。为了帮助石蜡对所述腔室的填充，可以应用构件 60，如图 7 和 8 所示。构件 60 包括啮合机构，其在该情形中包括侧轨 62 和凸出部 64。凸出部 64 与例如在组织定位器 50 上的对应的槽 54 啮合，使所述构件 60 相对于定位器 50 从凸出部 66 与定位器上的孔 52 相对应的位置（封闭的位置）移动到至少一个第二位置，在所述第二位置中凸出部 66 与孔 52 不对应，是一个打开的位置。所述构件也可以是完全可拆卸的。

[0087] 在另一种实施方式中（未示出），所述孔可以被与孔的数量和位置相对应的塞子或者可拆卸的板堵住。

[0088] 处理之前，所述构件 60 处于所述孔没有被所述凸出部堵住的位置，也就是它们没有对齐。此外，从图 7、8 和 9b 中可以看出，在构件 60 上有开口 68。当构件 60 与定位器 50 在第一位置上啮合时，所述开口 68 与所述孔相对应，所述第一位置可以称为打开的位置。打开的位置是有用的，因为它能够使处理流体流过图 8 所示的定位器 50 上的孔，例如图 6b 中的孔 52。在一个示例中，如图 9a 中所示，整个组织处理装置 158 被置于组织处理器内。所述的组织处理装置 158 包括预先定向的组织样本（未示出），并且构件可以位于打开的位置或者封闭的位置。在打开的位置上，所述支撑件上的孔 42 使组织处理器内的流体流过所述腔室，从而提高了处理的效率。所述定位器也可以设有用于流体流的孔。在处理期间，构件 60 可以不与定位器连接，这也使得流体流过孔 42。

[0089] 在包埋期间，可能不需要设置来自定位器的流体流通道，因为要用包埋流体例如石蜡对所述腔室 30 进行填充。可以使用若干方法阻止流体从所述腔室中泄漏，例如：

[0090] • 使用没有孔的定位器；

[0091] • 使用有孔的定位器并用构件例如构件 60 堵住所述孔；

[0092] • 在涂敷包埋液流体前，使用流体堵住所述孔；

[0093] • 使用包埋流体来堵住所述孔。

[0094] 在石蜡的情况下，一种实施方式是将连接在一起的定位器和支撑件置于冷却板上，将少量包埋流体涂敷到腔室中以密封所述孔，然后用石蜡填充腔室。

[0095] 在一种形式中，所述定位器设有堵住定位器上的孔的构件。然后可以将所述组织加温，例如通过将定位器和支撑件置于加温板上，加热组织样本，使得与熔化的石蜡具有近似的温度，例如 65 摄氏度。然后将所述石蜡应用到被加温的腔室直到充满。然后可以将定位器和支撑件在周围环境条件下置冷或者将其置于加速冷却中，例如制冷剂或者冷却板以固化石蜡。已经发现，在应用石蜡前加热组织样本可以改善组织的包埋。一旦石蜡已经固化，所述定位器可以从所述支撑件上移除，所述组织会被包埋在与支撑件连接的在腔室内成型的石蜡块内。所述定位器作为包埋材料的模具，通常将足够的包埋材料充入到所述腔室内，使得过剩的材料盖住支撑件上的孔，从而包埋材料与支撑件的结合要比定向材料与定位器的结合更坚固。所述定位器上的孔可以是锥形的或者定型的以增强与所述表面的机械键控，以与上述同样的方式，所述支撑件上的孔也可以是定型的或者锥形的以增加与所述表面的机械键控，从而增加包埋材料和组织从定位器的表面上分离并保持与支撑件接触的可能性。

[0096] 虽然已经将石蜡描述为包埋材料，但是可以使用其它常用的包埋材料。

[0097] 本发明的定位器和支撑件通常由塑料材料制成。与定向材料相互作用的定位器可以是特定材料，例如，塑料，比如乙缩醛聚甲醛共聚物 (POM)，高密度聚乙烯 (HDPE) 和聚四氟乙烯（PTFE-Teflon®-Dupont），以促进定向组合物与表面的化学或机械结合。所述组织处理装置的表面可以包括另外的化学物质，也就是应用到基础塑料或金属上的前面提到的塑料的涂层，以提供所需的机械特性，例如强度或者热传递性。因此，可以对不同部件使用不同的材料，例如所述定位器可以由金属制成，以便于增加其热传递性，从而有助于包埋期间组织的加热和冷却。

[0098] 在本说明书中，在每个腔室内仅描述了单片组织。但是，在每个定位器上可以对多片组织进行定向，其它材料也可以在所述定位器上定向，例如在自动化成像中使用的对照物质或导向材料。

[0099] 本领域的技术人员会认识到，在此描述的本发明的实施方式可以使用一台或者多台计算机和 / 或由计算机或微处理器控制的装置来实现。在那种情形下，在此公开的方法步骤就可以体现为含有计算机程序的指令。所述的程序可以存储在计算机可读介质上，例如软盘、光盘（比如压缩盘），或者硬盘（比如硬盘驱动器等），并可以保存在内存中，例如随机存取存储器 (RAM)、只读存储器 (ROM)、固件、或者闪速 RAM 存储器。然后所述程序作为软件可以在计算机上或者微处理器装置上执行，以实施所述方法。所述程序或者它的执行部分也可以被发送到一个网络中的多台计算机上，所述网路具有对应于下述的之一或其组合的布局：小区域例如在 LAN（局域网）中；大的校园或者城市区域例如在 MAN（城域网）

中;或者宽地域例如在WAN(广域网)中。

[0100] 虽然已经对本发明结合其特定的实施方式进行了描述,但是可以理解的是,能够有其它修改。本申请旨在涵盖大体上符合本发明原理的、并且包括虽然偏离本发明所公开内容但但属于本发明所属领域的公知或常用的技术手段并可以应用于上文中阐述过的必要特征的任何变型、用途或者变更。

[0101] 术语组织样本旨在涵盖不仅来自于植物和动物的活组织切片检查,而且涵盖来自例如细胞刮屑的细胞集合体。例如,也可以设想将本发明用在为细胞学分析而采集的组织样本上。

[0102] 本领域技术人员应当理解,对在具体实施方式中表示的本发明可以做出许多的变型和/或修改,而不脱离广义描述的本发明的精神实质或范围。因此,当前在此描述的实施方式在所有方面都被认为是阐述性的,并不是限制性的。

[0103] 因为本发明可以体现为不脱离本发明的必要特征的精神实质的若干形式,应该理解,上面描述的实施方式对本发明并不构成限制,除非另有说明,而是应当被广义解释为在本发明所附的权利要求所限定的精神实质和范围内。各种修改和等效的布置也认为是包括在以上所描述的本发明的精神实质和范围内。因此,具体实施方式应该被理解为对许多方式的阐述性说明,在所述方式中本发明的原理得到实施。在此前的说明书和所附的权利要求书中,装置加功能的条款旨在涵盖执行所限定的功能的结构以及不仅包括结构上的等效物,而且也包括等效的结构。例如,尽管钉子和螺钉可能不是结构上的等效物,因为钉子是利用圆柱表面来将木制部件紧固到一起,而螺钉是利用螺旋表面将木制部件紧固到一起,但是在固定木制部件的环境中,钉子和螺钉是等效的结构。

[0104] 在整个说明书中,“包括”一词,或其变化例如“其包括……”或者“包括……的”应理解成意味着所陈述的元件、完整物(integer)或者步骤,或者元件组、完整物组或步骤组,但是不排除任何其它的元件、完整物或者步骤,或者元件组、完整物组或步骤组。

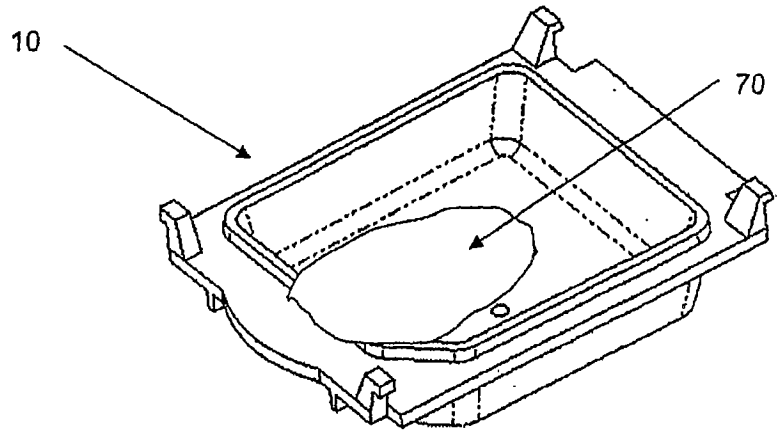


图 1

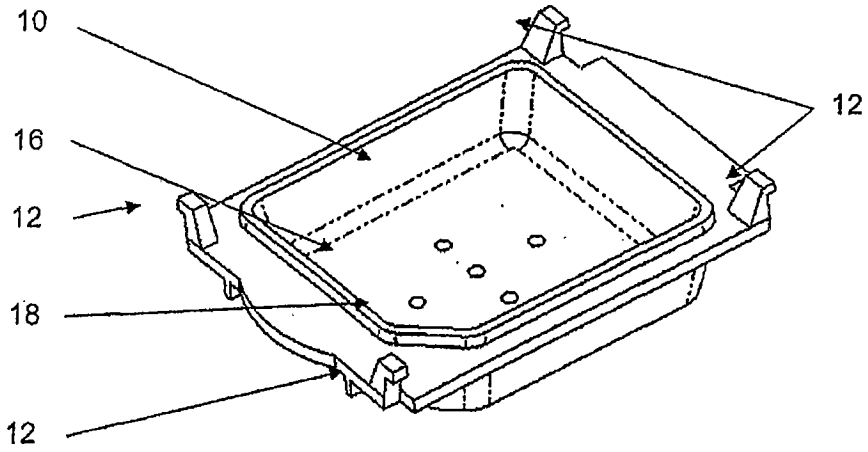


图 2

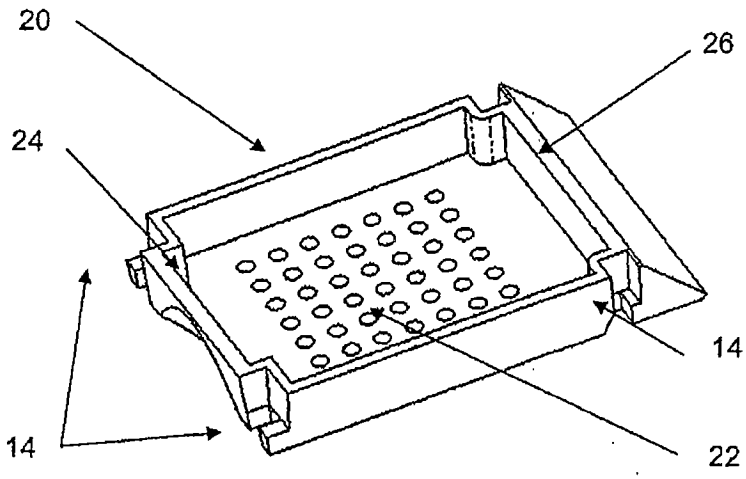


图 3

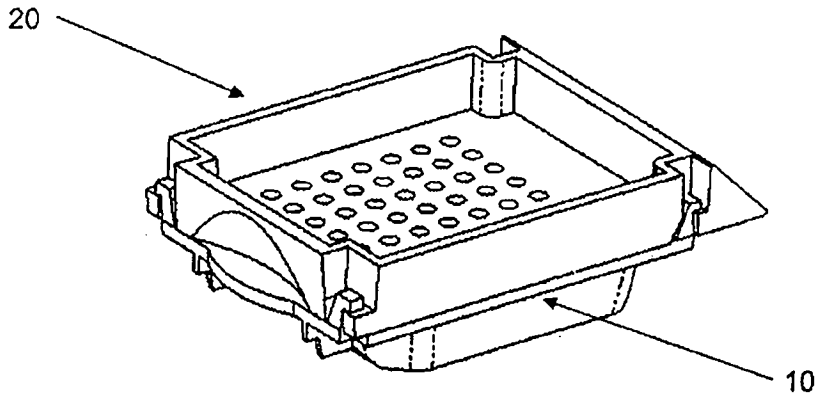


图 4

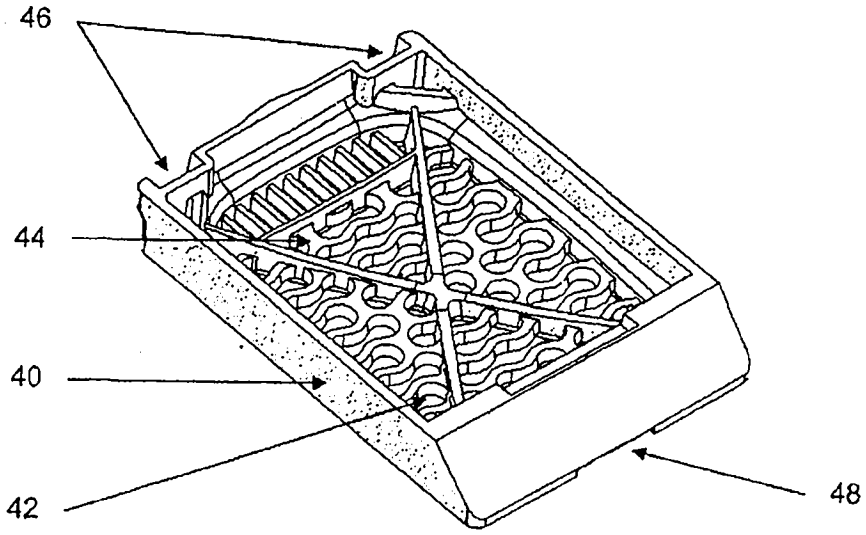


图 5

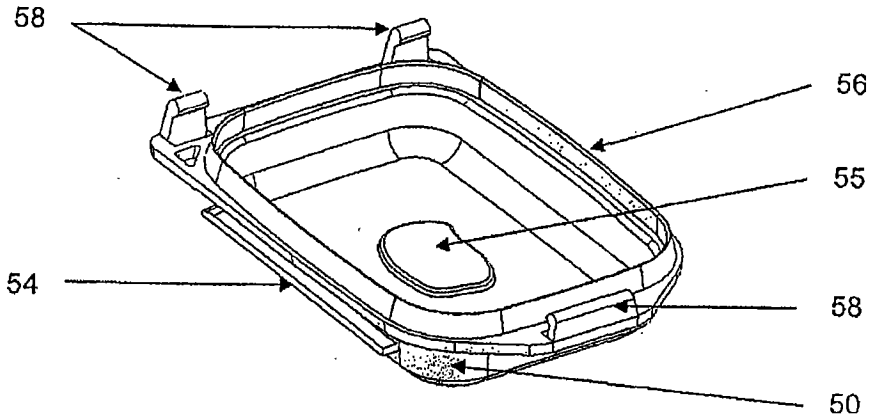


图 6a

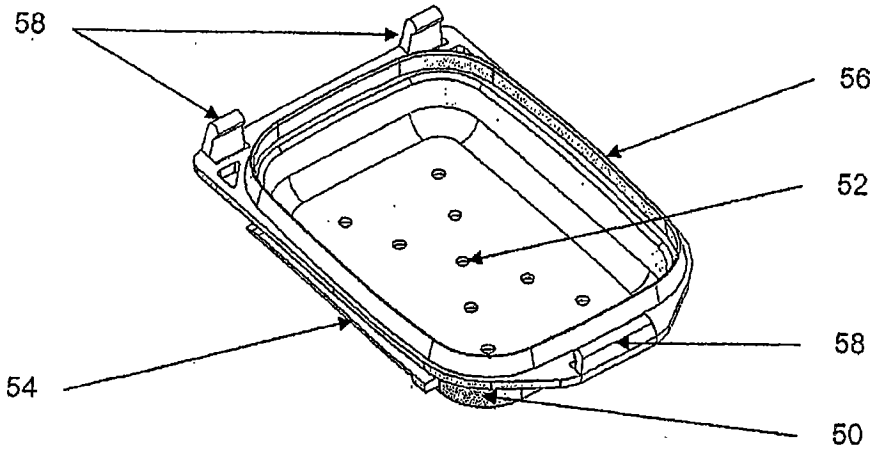


图 6b

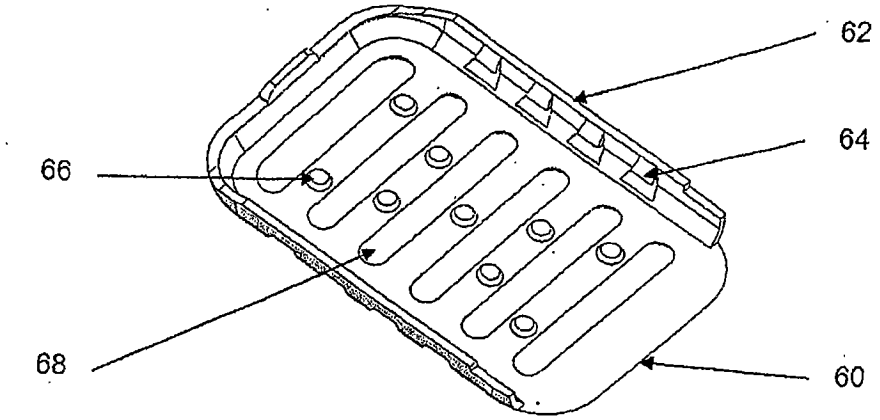


图 7

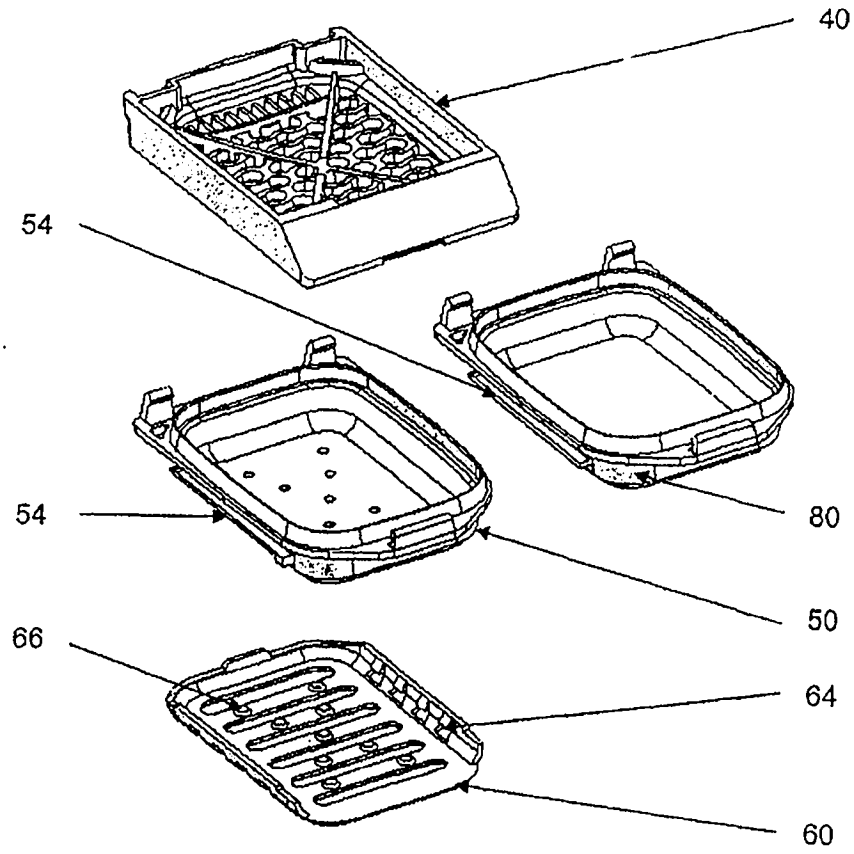


图 8

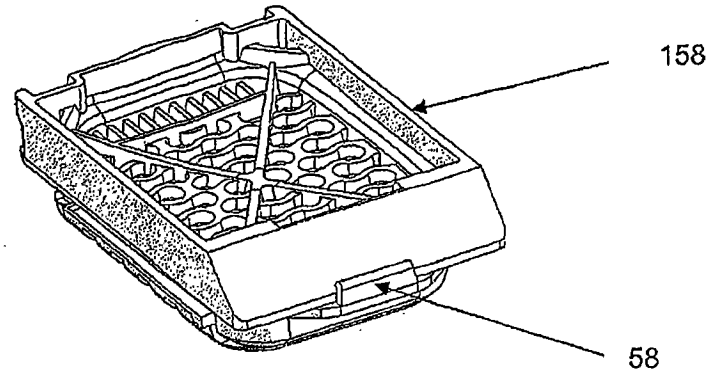


图 9a

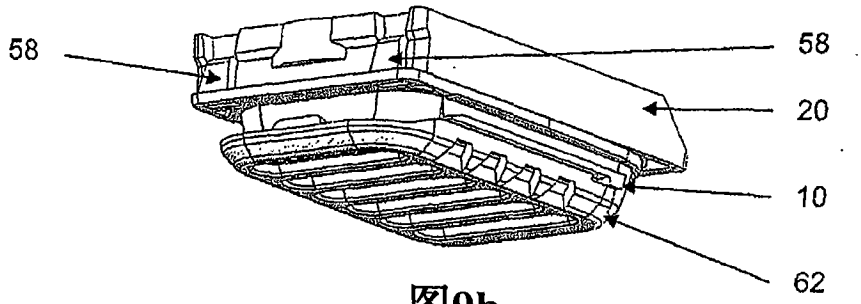


图9b

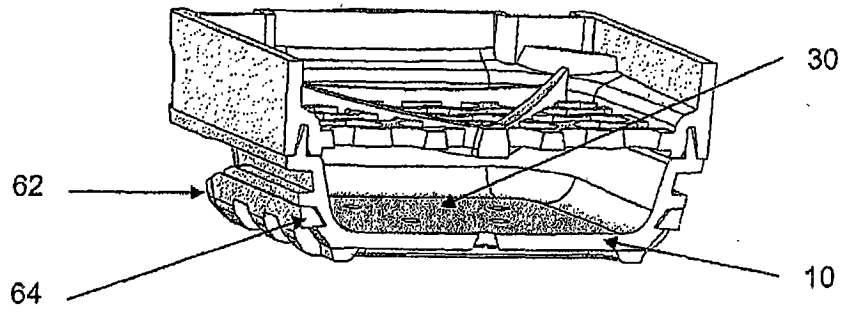


图 9c

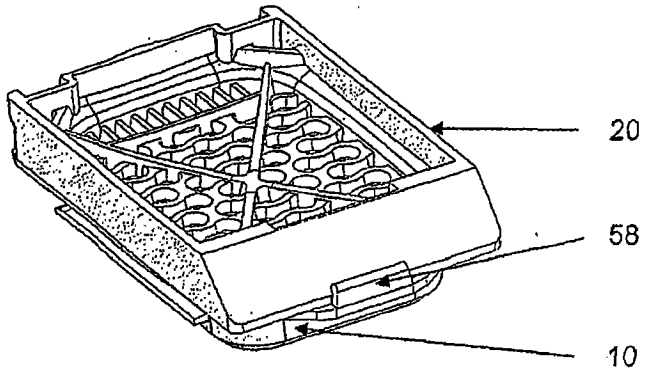


图 10a

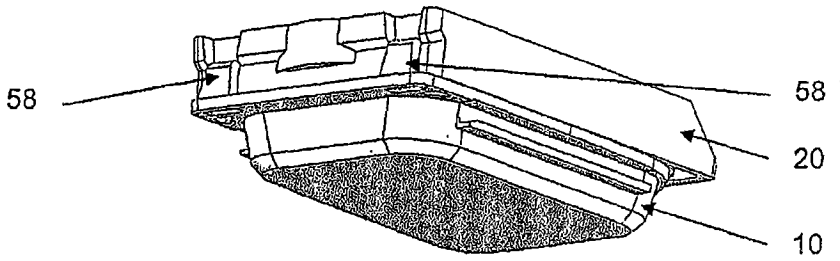


图 10b

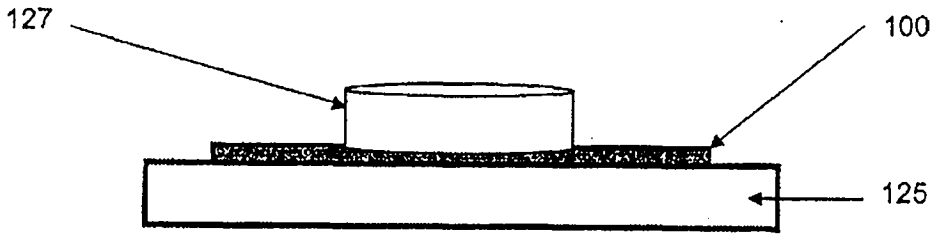


图 11a

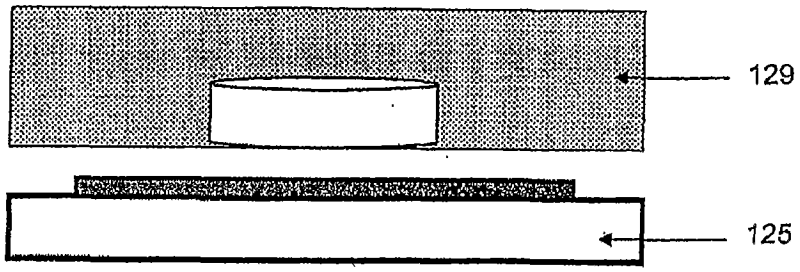


图 11b

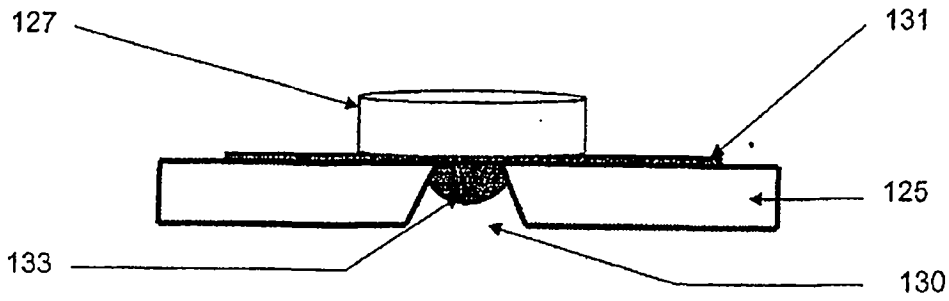


图 12a

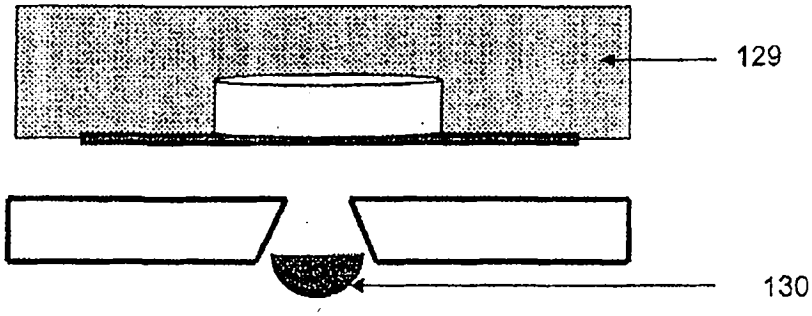


图 12b

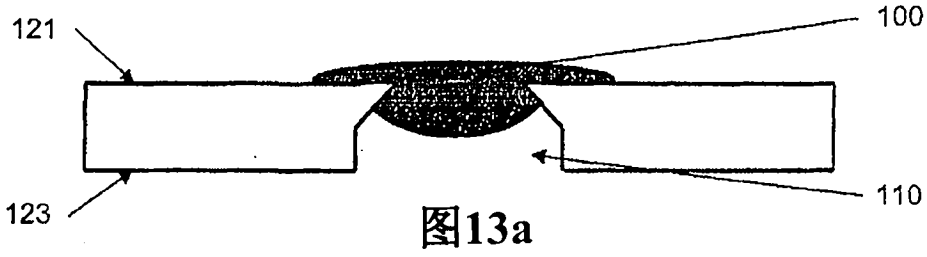


图13a

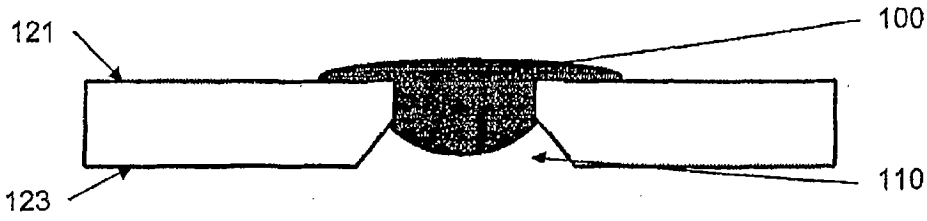


图 13b

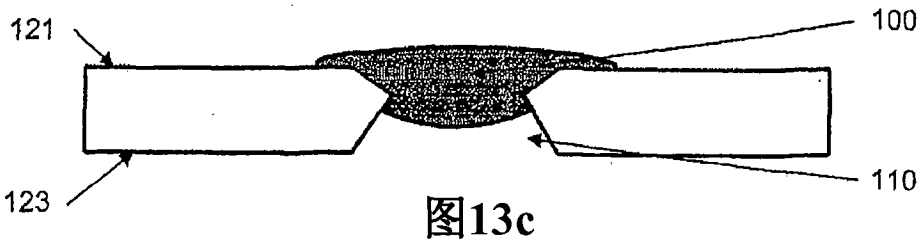


图13c

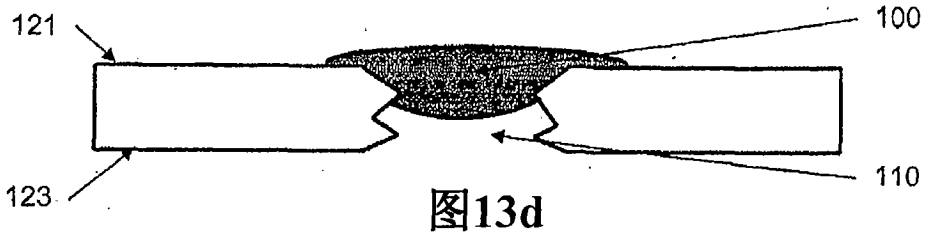


图13d

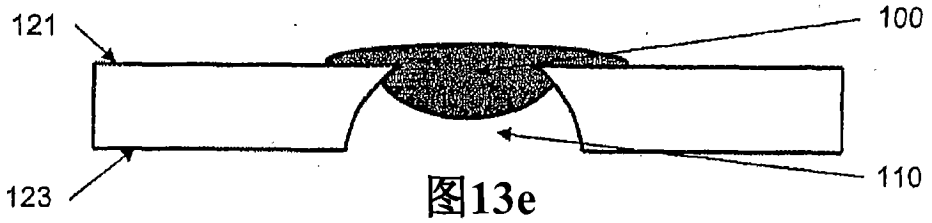


图13e

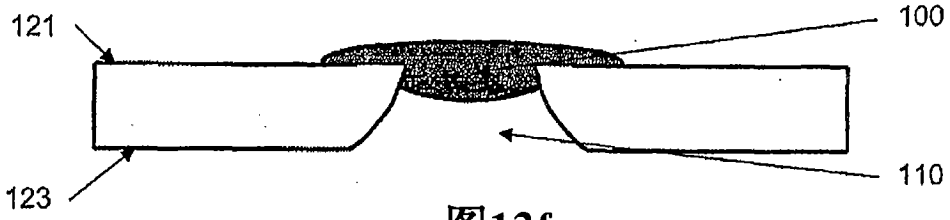


图13f

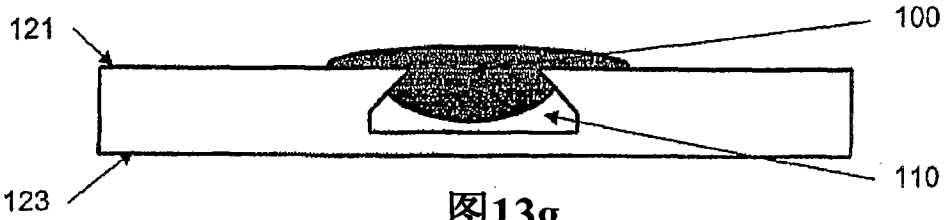


图13g