

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03809232.8

G01N 21/00

G01N 31/00

G01N 33/00

G01N 15/06

G01N 33/48

B01L 3/02

[43] 公开日 2005 年 8 月 3 日

[11] 公开号 CN 1650159A

[22] 申请日 2003.4.28 [21] 申请号 03809232.8

[30] 优先权

[32] 2002.4.26 [33] US [31] 60/375,679

[86] 国际申请 PCT/US2003/012947 2003.4.28

[87] 国际公布 WO2003/091710 英 2003.11.6

[85] 进入国家阶段日期 2004.10.25

[71] 申请人 万堂医药系统公司

地址 美国亚得桑那

[72] 发明人 查尔斯·D·莱梅 戴维·布赖恩特

德文·坎贝尔 安德鲁·古松

库尔特·莱因哈特 威廉·理查兹

文森特·李卓 韦恩·肖瓦尔特

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

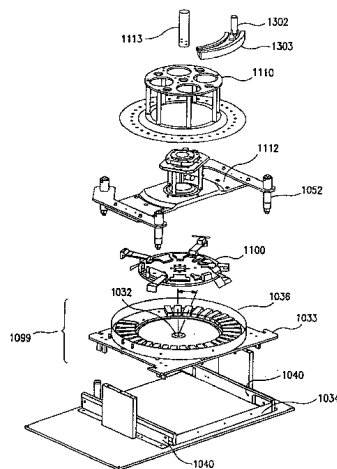
代理人 张祖昌

权利要求书 6 页 说明书 17 页 附图 19 页

[54] 发明名称 具有固定载玻片平台的自动化分子病理学装置

[57] 摘要

提供一种对装在载玻片上多组织试样进行自动染色或处理的装置和方法，其中载玻片和试剂瓶保持在固定位置，并将试剂、冲洗和覆盖滑动溶液带至载玻片。换句话说，载波片保持在固定位置，同时将试剂、冲洗和覆盖滑动溶液带至载玻片。该装置包括试剂支架(1300)，喷嘴支架(1100)和试剂分发器(1302)。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种自动载玻片处理装置包括:

- (a) 载玻片支架;
- (b) 试剂支架;
- (c) 喷嘴支架; 和
- (d) 试剂分发器,

其中载玻片支架和试剂支架可操作地固定设置, 而喷嘴支架相对于载玻片支架和试剂支架有选择地转动。

2. 如权利要求 1 所述的装置, 其中载玻片支架带有多个间隔开的载玻片支架平台。

3. 如权利要求 2 所述的装置, 其中所述载玻片支架平台包括加热器和/或温度传感器。

4. 如权利要求 1 所述的装置, 其中所述载玻片支架包括至少一个排液口。

5. 如权利要求 1 所述的装置, 其中所述载玻片支架滑动装在该装置中, 使得在载玻片支架内能装卸载玻片。

6. 如权利要求 5 所述的装置, 其中所述载玻片支架滑动装在轨道上。

7. 如权利要求 6 所述的装置, 还包括用于抑制轨道平滑运动的阻尼器。

8. 如权利要求 1 所述的装置, 其中所述载玻片支架垂直可调地支承在提升机构上。

9. 如权利要求 1 所述的装置, 其中所述试剂分发器相对于试剂支架可有选择地移动。

10. 如权利要求 9 所述的装置, 其中所述试剂分发器包括机器人分发移液管。

11. 如权利要求 10 所述的装置, 其中所述机器人分发移液管在操作位置和运输位置之间可垂直移动。

12. 如权利要求 9 所述的装置, 其中所述试剂分发器包括两个间隔开的机器人分发移液管。

13. 如权利要求 1 所述的装置, 其中喷嘴支架带有至少一个涡流空气喷射装置或喷射排液口。

14. 如权利要求 1 所述的装置, 其中喷嘴支架带有至少一个用于向载玻片施加覆盖液体的施加器。

15. 如权利要求 1 所述的装置, 其中喷嘴支架从原来位置可旋转移动正负约 180° 。

16. 如权利要求 9 所述的装置, 其中所述试剂分发器从原来位置可旋转移动正负约 185° 。

17. 如权利要求 1 所述的装置, 还包括装在喷嘴支架上和/或带有试剂分发器的载玻片条型码读取器。

18. 如权利要求 1 所述的装置, 还包括用于控制喷嘴支架和试剂分发器运动的处理器。

19. 如权利要求 1 所述的装置, 还包括装在喷嘴支架上的分发器冲洗台。

20. 如权利要求 19 所述的装置, 包括彼此间隔开装在喷嘴支架上的两个分发器冲洗台。

21. 如权利要求 1 所述的装置, 其中载玻片支架相对于试剂分发器固定设置。

22. 一种用于处理每个在其上具有生物试样的多个载玻片的方法, 包括以下步骤:

- (a) 准备用于由试剂生物处理的第一载玻片;
- (b) 将试剂分发器移至选定的试剂容器;
- (c) 从试剂容器中将预选量试剂吸入到试剂分发器中;
- (d) 将试剂分发器移至第一载玻片;
- (e) 将所述预选量的试剂从试剂分发器分发到第一载玻片上;
- (f) 用试剂准备用于处理的第二载玻片;
- (g) 清洁试剂分发器;

(h) 将试剂分发器移至选定的试剂，该选定的试剂与步骤(b)中的试剂可以相同或者不同；

(i) 从试剂容器中将步骤(h)中选定的预选量试剂吸入到试剂分发器中；

(j) 将试剂分发器移至所述第二载玻片；

(k) 将步骤(h)中选定的所述预选量试剂从试剂分发器中分发到所述第二载玻片上；

(l) 清洁试剂分发器；和

(m) 重复步骤(h) - (l)。

23. 如权利要求22所述的方法，其中设有两个试剂分发器，且包括当另一个试剂分发器用于吸入试剂和向选定的载玻片分发试剂时，清洁试剂分发器其中之一的步骤。

24. 如权利要求22所述的方法，其中所述试剂分发器包括机器人注射器，且试剂是通过抽出而吸收的。

25. 一种自动载玻片处理装置包括：

(a) 载玻片支架；

(b) 试剂支架；

(c) 喷嘴支架；和

(d) 试剂分发器，

其中载玻片支架可操作固定设置，而喷嘴支架和试剂支架相对于载玻片支架可有选择地单独移动。

26. 如权利要求25所述的装置，其中载玻片支架带有多个间隔开的载玻片支架平台。

27. 如权利要求26所述的装置，其中所述载玻片支架平台包括加热器和/或温度传感器。

28. 如权利要求25所述的装置，其中所述载玻片支架包括至少一个排液口。

29. 如权利要求25所述的装置，其中所述载玻片支架滑动装在该装置中，使得在所述载玻片支架内能装卸载玻片。

30. 如权利要求 29 所述的装置,其中所述载玻片支架滑动装在轨道上。

31. 如权利要求 30 所述的装置,还包括用于抑制轨道平滑运动的阻尼器。

32. 如权利要求 30 所述的装置,其中所述载玻片支架可垂直适应地支承在提升机构上。

33. 如权利要求 29 所述的装置,其中试剂分发器启动器可相对于试剂支架有选择地旋转移动。

34. 如权利要求 33 所述的装置,其中固定所述试剂分发器启动器,以使其与所述喷嘴支架同步移动。

35. 如权利要求 34 所述的装置,其中所述试剂分发器启动器包括锤或活塞。

36. 如权利要求 35 所述的装置,其中所述喷嘴支架带有至少一个涡流空气喷射装置和/或喷射排液口。

37. 如权利要求 25 所述的装置,其中喷嘴支架带有至少一个用于向载玻片施加覆盖液体的施加器。

38. 如权利要求 25 所述的装置,其中喷嘴支架从原来位置可旋转移动正负约 180° 。

39. 如权利要求 25 所述的装置,其中所述试剂支架从原来位置可向任一方向旋转移动。

40. 如权利要求 25 所述的装置,还包括装在喷嘴支架上的载玻片条型码读取器。

41. 如权利要求 25 所述的装置,还包括相对于所述试剂支架可操作定位的试剂条型码读取器。

42. 如权利要求 25 所述的装置,还包括用于控制喷嘴支架和试剂分发器的运动的处理器。

43. 一种用于处理每个在其上具有生物试样的多个载玻片的方法,包括以下步骤:

(a) 准备用于由试剂生物处理第一固定设置的载玻片;

- (b) 将选定的试剂分发器移至第一载玻片;
 - (c) 将预选量的试剂从试剂分发器分发到第一载玻片上;
 - (d) 准备用于由试剂处理第二固定设置的载玻片;
 - (e) 将选定的试剂分发器移至第二载玻片, 该选定的试剂分发器与步骤(b)中的试剂分发器可以相同或者不同;
 - (f) 将预选量的试剂从试剂分发器分发到所述第二载玻片上;
- 和
- (g) 重复步骤(d) - (f)。

44. 如权利要求 43 所述的方法, 其中试剂分发器启动器独立于所述试剂分发器移动

45. 一种自动载玻片处理装置包括:

- (a) 载玻片支架;
- (b) 用于加热载玻片的加热元件;
- (c) 具有施加液体喷嘴用的喷嘴支架, 所述喷嘴支架和所述载玻片支架彼此相对移动, 使得喷嘴可向载玻片施加液体;
- (d) 试剂支架; 和
- (e) 试剂分发器, 其中所述试剂分发器可操作直接接近载玻片支架。

46. 如权利要求 45 所述的装置, 其中载玻片支架带有多个间隔开的载玻片支架平台。

47. 如权利要求 45 所述的装置, 其中所述载玻片支架包括至少一个排液口。

48. 如权利要求 45 所述的装置, 其中所述载玻片支架滑动装在该装置中, 使得在载玻片支架内能装卸载玻片。

49. 如权利要求 48 所述的装置, 其中所述载玻片支架滑动装在轨道上。

50. 如权利要求 49 所述的装置, 还包括用于抑制轨道平滑运动的阻尼器。

51. 如权利要求 45 所述的装置, 其中所述载玻片支架垂直可调地

支承在提升机构上。

52. 如权利要求 45 所述的装置,其中所述试剂分发器相对于试剂支架有选择地移动。

53. 如权利要求 52 所述的装置,其中所述试剂分发器包括至少一个机器人分发移液管。

54. 如权利要求 53 所述的装置,其中所述机器人分发移液管 1 个/多个在操作位置和运输位置之间可垂直移动。

55. 如权利要求 45 所述的装置,其中所述试剂分发器包括两个间隔开的机器人分发移液管。

56. 如权利要求 45 所述的装置,其中喷嘴支架带有至少一个涡流空气喷射装置或喷射排液口。

57. 如权利要求 45 所述的装置,其中喷嘴支架带有至少一个用于向载玻片施加覆盖液体的施加器。

58. 如权利要求 45 所述的装置,其中喷嘴支架可相对于载玻片支架移动。

59. 如权利要求 58 所述的装置,其中喷嘴支架从原来位置可旋转移动正负约 180° 。

60. 如权利要求 45 所述的装置,其中所述试剂分发器从原来位置可旋转移动正负约 185° 。

61. 如权利要求 45 所述的装置,还包括装在喷嘴支架上和/或带有试剂分发器的载玻片条型码读取器。

62. 如权利要求 45 所述的装置,还包括用于控制喷嘴支架、试剂支架和试剂分发器运动的微处理器。

63. 如权利要求 52 所述的装置,还包括装在喷嘴支架上的分发器冲洗台。

64. 如权利要求 62 所述的装置,包括彼此间隔开装在喷嘴支架上的两个分发器冲洗台。

65. 如权利要求 45 所述的装置,其中载玻片支架相对于试剂分发器固定设置。

具有固定载玻片平台的自动化分子病理学装置

本申请要求享有 2002 年 4 月 26 日提交的系列号为 60/375,679 的美国临时申请的优先权利益。

本发明涉及一种用于诊断分子病理学的装置，更具体地说，涉及那些用于对装在显微镜载玻片上的组织试样进行自动化染色和/或处理的装置。

分子病理学是对导致疾病或与疾病相关的 DNA，mRNA 和蛋白质分子水平上的实验。从该实验中能够说明关于患者诊断、预后和治疗选项的重要信息。分子病理学的实践通常分为两个主要领域：(i) 完整细胞（在原位）的 DNA，mRNA 和蛋白质的分析，及 (ii) 从组织中提取后这些生物物质的分析。本发明主要涉及的第一种情况，其优点是使病理学家或科学家在显微镜下研究组织样品的组织病理学构造或形态学，同时检定核酸或蛋白质。这些技术包括关于蛋白质的免疫组织化学（IHC），关于核酸的原位杂交（ISH），关于碳水化合物的组织化学（HC）和关于酶化学的酶组织化学（EHC）。例如，ISH 可用于探查出现基因异常或诸如癌症扩散导致细胞内特定基因的情况，当在显微镜下观察时，这些细胞在形态上呈现为恶性。ISH 在感染性疾病的诊断中也很有用，因为其不仅能够检测出微生物的种类，还可准确地检测出是哪些细胞被感染。这可具有重要的临床病理学蕴涵，并且是一种消除正杂交信号可能性的有效手段，这种信号可能来自于与临床无关的相邻组织或来自于血液或外部污染。

IHC 利用与仅存在于某种患病细胞组织中唯一抗原决定基（epitopes）特定结合在一起的抗体。IHC 需要在玻璃载玻片上所装的组织片段或细胞（例如血或骨髓）上进行一系列步骤，通过有选择地将某些病情形态指示剂染色加以突显。典型的步骤包括：预处理组织片段，以去除石蜡及减少非特定结合；从化学固定剂中恢复由蛋白

质交叉联结所掩盖的抗原或细胞所要求的状态；抗体处理和孵化；酶标二次抗体处理和孵化；与酶的培养基(substrate)反应，以产生荧光团(fluorophore)和发色团(chromophore)，突显具有与抗体结合的抗原决定基的组织片段区域；以及对比染色等。这些步骤的大多数由多次洗涤步骤分离开，以去除前一步骤残留的未反应试剂。孵化可在高温下进行，通常约为 37℃，而且组织必须不断防止脱水。ISH 分析依赖于具有组织细胞试样或体液中唯一或重复核苷酸序列的 DNA 或 RNA 探针的特别结合吸附力(affinity)，其需要类似的一系列处理步骤，这些步骤采用许多不同的试剂，且由于需要改变温度而更加复杂。

考虑到 IHC 和 ISH 需要大量重复的处理步骤，人们已采用自动化系统来减少人工和成本以及其所带来的误差率，且获得一致性。已成功使用的自动化系统实例包括可从文塔纳医疗设备公司 (Ventana Medical Systems) (亚利桑那州塔克森市)公司购得的 ES®，NexES®，DISCOVERY™，BENCHMARK™和 Gen II®染色系统。这些系统采用包括有承载径向布置载玻片的旋转圆盘传送装置(carousel)的微处理器控制系统。步进电机转动载玻片传送装置，将每个载玻片放置到位于载玻片上方一系列试剂分发器之一的下面。如美国专利 No. 6,352,861B1 中所描述的，载玻片和试剂分发器上的条形码使计算机控制的分发器动作在载玻片上完全自动化，从而可对各种不同的组织试样进行不同的试剂处理。

象文塔纳医疗设备公司的 ES®，Gen II® NexES®，BENCHMARK®和 DISCOVERY®这样的仪器，基本上都设计成在控制环境条件下向装在 1×3 英寸的显微镜玻璃载玻片上的组织片段连续施加试剂。该仪器必需完成若干次基本功能，如施加试剂，冲洗(以去除先前施加的试剂)，喷射排液(一种在冲洗之后减少载玻片上残留缓冲剂量的技术)，施加 Liquid Coverslip™(施加轻油，用于保留试剂和防止蒸发)，以及其它仪器功能。

上述文塔纳医疗设备公司的染色仪器在旋转的载玻片圆盘传送装置上处理载玻片。本文所述的仪器具有固定在静止位置的载玻片，并

使基本处理台在固定载玻片上方旋转。无论物理结构怎样，下述载玻片处理的细节，处理算法是相同的。

在载玻片上染色组织的处理由上述基本仪器功能的连续重复过程组成。主要将试剂施加到组织上，然后在特定温度下进行规定时间的孵化。当孵化时间结束时，将载玻片上的试剂冲洗掉，并施加下一种试剂，孵化，再冲洗掉等，直到施加完所有试剂，并完成染色过程为止。

理想的是对任何载玻片允许进行任何染色原始记录(protocol)，即试剂和孵化时间的任何组合。此外，为尽快染色多个载玻片，该仪器应当同时处理多个载玻片。这在大多数时间内载玻片恰在孵化的情况下是切实可行的，从而空出时间来完成冲洗、施加试剂和其它载玻片上的其它功能。

完成同时染色的一个算法（有时称为“随机访问”方法）是为每个操作的载玻片创建一个任务和时间程序表，而后当程序表对其发出命令时，就在每个载玻片上进行每项任务。这种方法的缺点在于如果到了冲洗另一载玻片的时间时，该仪器正忙于在一个载玻片上进行一项任务（因而结束该载玻片上的孵化），则孵化时间将不会准确。由于载玻片总数和载玻片原始记录的改变将不能预知孵化时间的改变。

采用锁定步骤算法的载玻片处理会确保所有孵化时间的准确和可预知性，而不论所处理的载玻片的数目是多少或载玻片原始记录如何改变。在确保孵化时间的同时，锁定步骤算法意味着孵化时间必须是基本孵化时间周期的累加。例如，对于两分钟的孵化周期，总孵化时间必然是2的倍数，即2、4、6、8分钟等的持续时间。但是，本发明的优选实施例采用4分钟孵化时间。通常这不是一个特定的限定，因为典型的孵化时间是比基本孵化时间周期更长的数量级。

现有技术的染色系统通常包括对流和辐射，以将试样加热到实验室环境温度以上，以便进行需要高温的步骤。加热载玻片通过加速化学反应而提高染色质量，并能够使反应温度与体温（约37℃）更相近似，体温是抗体反应的指定温度。当这种对流或辐射加热系统通常适

于基于抗体的 IHC 时，它们不太适于基于核酸且需要较高和更精确温度控制以使 DNA 变性的 ISH。为使目标试样和探针的 DNA 双螺旋变性以使它们呈现单股形态，温度必需升高到该双重结构(duplex)的熔点以上，通常约为 94℃。在 ISH 中还需要精确的温度控制，以使探针杂交达到所需的紧缩(stringency)温度。该所选温度必需足够低，以使探针与目标之间能够进行杂交，但要足够高，以防止形成失配的杂种。

现有技术的自动化组织染色器通常采用的热空气对流、传导或辐射热加热单元不能分别控制单个载玻片的温度。在现有技术的系统中，所有载玻片在处理过程中在任何给定时间内均被加热到同一温度。例如，Bogen 等人的美国专利 Nos. 5,645,114 和 6,180,061 公开了一种适于携带多个显微镜载玻片的分配组件。装设有含耐热单元的单个载玻片支架。但是，对于 Bogen 等人所讲的组件，由于未公开单独的加热控制手段或保护载玻片不受相邻载玻片产生的热量影响的手段，所有的载玻片都被加热到一个共同的温度。

在 IHC 和 ISH 试验中经常遇到的其它困难来自于组织通常以何种方式保存。数十年以来，诊断病理学实验室主要依靠福尔马林固定、石蜡包埋的组织块，将其切片并装到玻璃载玻片上。在这种保存剂中固定导致氨基酸和核酸这些高分子的交叉联结。这些交叉联结的成分必须在 ISH 情况下去除，以使探针能够接近目标核酸，而在 IHC 情况下，使抗体能够识别相应的抗原。“暴露”抗原和/或核酸通常由手工进行多次预处理、初溶解消化 (protolytic digestion) 及冲洗步骤完成。

在染色前，还需要完全去除石蜡，以使其不会干扰抗体或探针的结合。手工去除石蜡一般通过采用两种或三种连续的清洗剂来完成，这些清洗剂如是二甲苯，二甲苯替代品或甲苯的石蜡溶剂。但是，在 Christensen 等人的美国专利 No. 6,544,798B1 中公开了主要基于物理分离机构的新的自动化方法，该方法不需要甲苯溶剂，并且是水基的。

上面现有技术的介绍主要来自于转让给文塔纳医疗设备公司的 Richards 等人的美国专利 No. 6,296,809，其中描述了对装在显微镜载

玻片上的多个组织试样进行自动化染色或处理的装置和方法，以使每个试样能够得到个性化染色或处理原始记录，即使当这些原始记录需要不同的温度参数时。更具体地说，'809 专利所描述的装置包括计算机控制的、条型码驱动的染色仪器，该仪器向安装或固定在标准显微镜玻璃载玻片上的组织或细胞自动施加化学和生物试剂。根据'809 专利，在圆盘传送装置上按圆形阵列安装多个载玻片，该传送装置由计算机控制旋转到分发位置，将每个载玻片放在一系列试剂分发器其中之一下面，上述分发器设在位于载玻片上方的第二旋转圆盘传送装置上。每个载玻片接收选定的试剂（例如 DNA 探针）并以最佳顺序及在所需时期内进行冲洗、混合和加热。

根据'809 专利，各个载玻片支承于径向装在圆盘传送装置上的热平台上。在载玻片圆盘传送装置上还装有温度传感器，用于单独监测和分别控制每个热平台。根据'809 专利制造的装置可从亚利桑那州塔克森市文塔纳医疗设备公司购买到，其产品为 DISCOVERY® 或 BENCHMARK® 系统。

本发明是对现有技术的改进和变型，该现有技术包括'809 专利中所述的装置和方法。更具体地说，本发明不是将载玻片带至试剂、染色和冲洗台处，而是将试剂、染色和冲洗台带至固定设置的载玻片处。也就是说，在本发明中，载玻片被固定设置在装置中，而各种冲洗、染色和试剂液体有选择地传送到载玻片上。将载玻片在装置中固定就位简化了加热器配线，而且还消除了由于载玻片圆盘传送装置的快速起动或停止运动而导致载玻片可能错位的隐患，这在最坏的情况下会产生多米诺骨牌或连续破坏(train-wreck)效应，其中一个错位载玻片撞击其相邻的载玻片导致该相邻的载玻片错位以及一连串连锁反应。

本发明的其它特点和优点将从下面结合附图的详细描述中看出，在附图中相同的附图标记表示相同的部分，其中：

图 1 是本发明装置第一实施例在取下载玻片箱外壳后所示的透视图，图 1A 是示出试剂传送取样器(probes)各部分细节的放大视图；

图 2 是图 1 中第一实施例装置的透视图，示出连带有与其一起操

作的计算机及其它仪器；

图 3 和图 3A 分别是图 1 中第一实施例喷嘴支承部细节的透视图和部分分解视图；

图 4 是图 1 中第一实施例的载玻片盘部细节分解视图；

图 5 和图 6 分别是图 1 中第一实施例的载玻片盘部各部分顶部和底部透视图；

图 7 是图 1 中第一实施例的试剂支承部透视图；

图 8 是示出图 1 中第一实施例两个试剂瓶的部分分解透视图；

图 8A 是第一实施例的试剂瓶、盖和插入物截面图；

图 9 是图 1 中第一实施例的两个试剂瓶顶部平面视图；

图 10A - 10B 是图 1 中第一实施例的操作和控制流程图；

图 11 是本发明另一实施例和装置在移开载玻片箱外壳后所示的透视图；

图 12 是图 11 中另一实施例的透视图，示出连带有与其一起操作的计算机及其它仪器。

图 13 是示出图 11 中另一实施例喷嘴支承部细节的透视图；

图 14 是图 11 中另一实施例细节的分解视图；

图 15 和 16 分别是图 11 中另一实施例的载玻片盘部各部分顶部和底部透视图；

图 17A 和 17B 是图 11 中另一实施例的试剂分发器和分发器承载部的前后透视图；

图 18 是示出图 11 中另一实施例的试剂分发器启动器部的细节透视图；以及

图 19A 和 19B 是图 11 中另一实施例的操作和控制流程图。

现在具体参照附图，其中在所有附图中相同部分由相同的附图标记表示，图 1 示出了根据本发明第一实施例的分子病理学装置的透视图，该装置通常由附图标记 10 表示。为清楚起见，附图中省略了若干试剂瓶以及箱外壳、液气供应管线和电线。装置 10 设计采用核酸探针、抗体和/或其它试剂按所需顺序、时间和温度对装在显微镜载玻片上的

组织进行自动染色或其它处理。而后由对患者诊断、预后或治疗选择读取该载玻片的医生在显微镜下观察经上述染色或处理的组织片段。

在第一实施例中，装置 10 作为系统 12 (图 2) 中的一个部分或模块，系统 12 还包括优选为个人计算机的主计算机 14、监视器 16、键盘 18、鼠标 20、散装液体容器 22、废液容器 23 和相关设备。该系统 12 还可添加另外的染色模块或其它仪器，以与起服务器作用的计算机 14 形成网络。另一方面，部分或全部这些单独部件可装入到装置 10 中，使其成为一个单台的仪器。

再参照图 3、3A 和 4-7，如下面更详细的描述，多个载玻片平台 50 (图 4、5) 围绕抽屉 34 (图 1) 的中心点 32 径向安装，在这些平台 50 上可放置具有组织试样的标准玻璃载玻片 60。抽屉 34 滑动装在机箱 30 内的轨道 40 上或类似结构上。每个载玻片的温度可通过传感器和微处理器单独控制，即如上述'809 专利中所指出的。

每个载玻片平台 50 通过各自的电线连接到多路转换器 (multiplexer) (未示出) 上，而后该多路转换器再连接到微处理器 (未示出) 上。将载玻片平台固定到抽屉 34 中而获得本发明的特点和优点是，每个加热器和热传感器可硬连线，从而无需现有技术装置中为定位和布置载玻片旋转圆盘传送装置所需的滑环组件或转子联接器以及复合步进电机等。而且还消除了载玻片圆盘传送装置快速起动或停止旋转时一个或多个载玻片移位或错位的可能性。

在一个实施例中，每个载玻片加热器的顶面上，即载玻片加热器和载玻片之间的接触面上形成多个槽或通道，用于收集和排放在加热期间形成的气泡，即根据 2001 年 9 月 11 日提交并转让给共同受让人的系列号为 09/953,417 未决美国申请所述的，其所公开的内容在此引入作为参考。

又参照图 1、2、5 和 6，抽屉 34 支承载玻片支承盘 33，支承盘 33 再支承圆盘 35，圆盘 35 具有起防溅作用的外周壁 36、外周槽 37 和中心排液口 38，即在中心点 32 上，外周槽 37 和中心排液口 38 均连接到排液管线 39 上，排液管线 39 再连接到废液容器 23 上。抽屉

34 滑动装在机箱 30 内的轨道 40 上。在优选实施例中，轨道 40 包括三段套叠的(telescoping)轨道，使得抽屉 34 可滑动离开机箱 30，以能接近所有载玻片平台 50 进行加装载玻片或取出。优选设置阻尼装置，如气动装置、电动装置、机械弹簧阻尼器或类似机构，以使抽屉的运动平稳，从而避免载玻片可能移位，特别当抽屉关闭时。载玻片支承盘 33 支承在提升机构上，如气筒 52（见图 1）上，该气筒 52 能够自动变址(index)，以使载玻片支承盘 33 上下运动，从而可使载玻片支承盘 33 和圆盘 35 下降，因而当抽屉滑进或滑出该装置时，允许壁 36 离开喷嘴支架 100。

载玻片抽屉 34 分为三十五个相等的饼状部分 70。载玻片平台 50 占有三十个饼状部分 70，而其余位于抽屉后部的 5 个剩余饼状部分 70A（图 4）没有载玻片平台 50。换句话说，一排三十个载玻片平台 50 彼此等间距地径向安装在抽屉 34 上，而该排的两端除外。

但是，本发明不限于三十个有效载玻片位置，也可采用更多或更少的载玻片位置。在完成的另一实施例中，平台 50 线性排成一列，这使平台数目不受潜在的限制。

参照图 1 和 3，喷嘴支架 100 同心旋转安装在载玻片抽屉 34 的上方。喷嘴支架 100 安装在由桥状物 110 支承的轴（未示出）上，并由计算机控制的步进电机及传动带（未示出）驱动，且从抽屉后部的原来位置 104 旋转正负约 180°。计算机控制的步进电机和传动带在本领域中为常规技术。因此，为清楚起见省略其细节。

喷嘴支架 100 除带有试剂分发位置之外，还带有各种载玻片处理台。这样，喷嘴支架 100 带有双漂洗喷嘴块 102，容积调整/紧缩块 103，Liquid Coverslip™ 蒸发抑制器液体施加块 105，涡流混合器空气喷射块 106 和喷射排液口 108 等，所有这些都用于准备对载玻片进行染色和去除染色等工作，并清除载玻片所带的条型码（未示出），以及条型码读取器 109，所有这些在 Copeland 等人的美国专利 Nos. 5,595,707; 5,650,327; 5,654,199 或 5,654,200 中作了详细描述，这些专利所公开的内容在此引入作为参考。换句话说，喷嘴支架 100 除带有如 Copeland

等人的专利' 707所述的试剂施加功能外,还带有载玻片准备、清洁、试剂混合、Liquid Coverslip™施加等全部功能,外加将在下面详细描述用于试剂施加取样器的冲洗台 121, 122。

优选但非必需,将各种漂洗喷嘴块、涡流混合器空气喷射块、喷射排液口等布置的彼此相邻,使得喷嘴支架 100 可变址,并以“锁步”方式推进,以按照验收的原始记录顺序地处理载玻片。例如,喷射排液口 108 可与漂洗喷嘴块 102 紧邻布置,使得喷嘴支架 100 可以“锁步”方式推进,通过选定的载玻片,及经漂洗和脱液的载玻片等。此外,如果需要,可调整涡流混合器空气喷射块 106 同时紧密接触两个相邻载玻片。

为清楚起见,附图中省略了几个载玻片处理台用的液体和空气供应管。但是,不言而喻,液体和空气供应管应当足够长,以使圆盘从该装置后部的原来位置旋转正负约 190° ,从而使每个载玻片处理台能够到达每个载玻片 60。如将在下文详细描述,一对间隔一周三十五分之二(约 20°)的冲洗台 121, 122 也连接到喷嘴支架 100 的周边上,且径向伸出喷嘴支架 100 周边以外,并随喷嘴支架 100 一起转动。

试剂支架 300 垂直于喷嘴支架 100 的上方固定装在桥状物 110 上,该桥状物 110 的拱形部分又固定装在机箱 30 内。多个试剂瓶 302 活动装在靠近试剂支架 300 周边等间隔形成的凹槽 304 中。在所示实施例中,全部三十五个试剂瓶间隔大约三十五分之一(约 10°)安装在试剂支架 300 上。

试剂可包括任何传统用于载玻片的化学或生物材料,包括核酸探针或原始质、聚合酶(polymerase)、主副抗体、消化酶、前固定剂、后固定剂、读出化学物质和对比染料等。

再参照图 8,每个试剂瓶 302 包括在底端由整体构成的瓶壁封闭的中空圆柱体 305。优选的是每个瓶的内底壁为锥形,即如 303 虚线所示,以利于试剂传送取样器进行试剂提取,这将在下面详细描述。每个试剂瓶 302 包括整体构成的托架 306,其用于将瓶 302 保持在试剂支架 300 内的所需高度上,并且还可用于使多个相同的瓶 302 串联

在一起。因此，每个托架 306 包括一个与邻接瓶 302 铰接元件 310 相配合的铰接元件 308。在所示实施例中，铰接元件 308 和 310 所示为传统的销钉铰接，其中上部铰接 310 包括装入下部铰接 308 内的销钉 312，即类似于传统的门铰链。但是，瓶 302 可以以各种方式铰接在一起。

托架 306 优选包括平表面 314，在其上面带有用于识别瓶 302 内容物的条型码 316。瓶 302 还包括如下面将要详述用于定位试剂传送取样器 328 的插入物 318 和可与瓶 302 旋扭或快速配合用于密封瓶 302 的盖 322，所述插入物 318 具有装在瓶顶端逐渐变细的顶表面 320 和入口 319。

取样器 328 下端逐渐变细，以与瓶 302 逐渐变细的锥形底部 303 紧密配合。在插入物 318 内构成通风孔 321，以在取出试剂时平衡空气压力。盖 322 包括锥形内表面和用于密封入口 319 的塞子 323。

要使托架 306 彼此相接，以使其组装成要用的试剂链，而且还可取下试剂链，以便例如将不用的试剂隔夜冷藏。

接下来参照图 7、8 和 9，托架 306 的侧壁 324 为锥形，以便当两个瓶固定成一排并安装在试剂支架 300 的凹槽 304 中时，在两个瓶之间形成饼状空间 326，由此穿过试剂支架 300 形成敞开孔 328。孔 328 形成与凹槽 304 相同的同心圆，且在相邻凹槽 304 之间间距相等。饼状空间 326 和孔 328 的用途是向试剂传送取样器 402、404 提供间隙，这将在下面予以详述。

再参照图 1，臂 400 转动装在同轴位于试剂支架 300 上方的拱形物 405 上，并带有一对位于臂 400 末端间隔约 10° 的试剂传送取样器 402、404。臂 400 还带有用于读取试剂瓶上条型码 316 的条型码读取器 406。臂 400 由计算机驱动的步进电机（未示出）驱动旋转，且从原来位置 410 向两个方向旋转正负约 185° 。

彼此相同的试剂传送取样器 402 和 404 优选包括自动移液管计量/分发提取装置，设计为从试剂瓶抽吸或“吸吮”试剂，移到载玻片，而后再将试剂“吐出”或沉积到载玻片上。“吸吮”和“吐出”自动移液

管计量/分发提取装置在公布的 PCT 申请 No. PCT/US99/04379 中有所描述,其所公开的内容在此引入作为参考。试剂传送取样器 402 和 404 装在臂 400 的末端,且彼此间隔开,以便当一个取样器,例如,取样器 402 位于载玻片 60 的中心时,另一个试剂传送取样器 404 可置于两个取样器冲洗台 121 或 122 中的一个的中央。气筒 403a、403b 有选择地将取样器 402 和 404 升高或降至下列位置之一:在瓶 302 顶部上方的升高输送位置,在该位置臂 400 自由转动;试剂抽取位置,在该位置取样器中的一个插入所选定的试剂瓶 302 中,且可将测定的试剂量抽入取样器中;试剂分发位置,在该位置装有试剂的试剂传送取样器设在两个试剂瓶之间饼状空间 326 内,在其上面分发试剂所选定的载玻片上方;以及清洗位置,在该位置其它取样器,即未用于分发试剂的取样器,可操作地设在跨装于被分发载玻片上的取样器冲洗台 121 或 122 中的一个内。虽然制作的本发明装置仅能采用单个试剂传送取样器,但采用两个间隔开的试剂传送取样器可提高循环速度,因为试剂计量工作可由两个试剂传送取样器中的一个完成,而两个试剂传送取样器中另一个则通过冲洗循环,这将在下面描述。也就是说,当试剂传送取样器中的一个,例如试剂传送取样器 402 正向载玻片分发试剂时,另一试剂传送取样器,即空闲的试剂传送取样器 404 可下降到取样器冲洗台 121 中,在这里该空闲的试剂传送取样器可同时进行内外清洗。

参照图 10A 和 10B,全部过程如下:

将多个带有试样的载玻片 60 装到载玻片平台 50 上,将选定的试剂瓶 302 装到试剂支架 300 上,关闭载玻片抽屉并读取试剂条形码。计算机计算主原始记录,而后下载全部运行的运行步骤,喷嘴支架 100 变址至第一载玻片,并按照预定编程的运行步骤,通过以“锁步”方式推进喷嘴支架 100,对该载玻片进行冲洗,以准备进行染色或其它处理。同时,取样器臂 400 转动到适当的试剂瓶 302,两个试剂传送取样器 402 或 404 中的一个变址至所选定的试剂瓶,且该取样器降低,以吸取测定量的所需试剂。然后装有试剂的传送取样器升高,且臂 400

移到所选定的载玻片处，在这里，装载试剂的传送取样器正好在该载玻片的上方降低，并将试剂分发到载玻片上。与此同时，该空闲的试剂传送取样器降低到冲洗台 121 或 122 中的一个里，在此，该试剂传送取样器进行内外冲洗。而后两个试剂传送取样器 402 和 404 上升，并重复该过程，但使用前面步骤中刚清洗过的试剂传送取样器抽取试剂并将试剂分发到下一载玻片上。如前所述，如同前面的情况将试剂分发到该载玻片上的同时，对空闲的试剂传送取样器进行冲洗，而工作的试剂传送取样器则向新的载玻片上分发试剂。

重复上述步骤，直至所有的载玻片都得到处理。为方便起见，在所示实施例中，在每个载玻片台的停留时间为六又三分之二秒。这是把四分钟循环时间分成三十六个时间间隔得出的，一个时间间隔为代表每一载玻片支架越过的三十个载玻片位置加五个空白载玻片位置，再加一个喷嘴支架 100 从最后载玻片位置返回第一载玻片位置的“虚拟”载玻片位置。该虚拟载玻片位置使喷嘴支架 100 能以不间断方式返回其行程范围的另一端。

在前述 Ventana 系统上采用的染色算法通过采用“锁步”方法避免了随机访问法所带来的时序安排问题。锁步算法需要保持处理功能的喷嘴支架 100 每隔“n”秒时间转动一个载玻片位置变址，其被称为载玻片变址时间。该载玻片变址时间优选尽可能短，但也要足够长，以使需要最长时间的功能能够在变址时间内完成。在此处本发明实施例中，“n”为六又三分之二秒。变址时间通常约为几秒。喷嘴支架 100 全程转动一次时间，即基本孵化周期，将为载玻片位置数的“n”倍，包括空白和虚拟载玻片位置。（例如，如果载玻片变址时间为六秒且有二十个载玻片位置，则孵化周期将为 120 秒，即两分钟。）

在全部运行中，喷嘴支架 100 每隔“n”秒变址一个载玻片位置。在变址后，系统检查时间表，以查看在每个处理台是否有载玻片需要该台的功能。例如，如果在冲洗台的载玻片按预定时间冲洗，则冲洗该载玻片。同样，如果在试剂施加台的载玻片按预定时间施加新的试剂，则施加新试剂。

上述发明相对于现有技术具有若干优点。举例来说，将载玻片盘固定在适当位置消除了传统的旋转载玻片圆盘传送装置在快速起动-停止转动期间载玻片错位的可能性。而且，采用两个传送注射器确保在不增加循环时间的情况下更好地清洁传送注射器。

此外，由于移动元件，即喷嘴支架 100 和取样器支承臂 400 中没有一个需要在任何方向移动超过约 190°，实现全部电气连接和气液连接无需滑环或旋转连接装置，因为软管和电线非常容易扭转 190°以上。

本文描述的仪器即可以具有也可以不具有连续旋转喷嘴支架的能力。喷嘴支架 100 可能在旋转超过 360 度之前需要返回到起始位置。这在载玻片在圆盘传送装置上旋转，而处理功能固定在载玻片上方时也是需要的。同样，也可采用其它非旋转设计，如线性或二维构型。在这种情况下，需要在染色运行期间将载玻片或处理功能块移回原始起点。在大多数情况下，做到这点所需要的时间很可能会超过变址时间，这就违反了锁步运算的基本要求。通过前面提到的“虚拟载玻片”的概念仍可利用锁步运算。将该虚拟载玻片加到实际载玻片位置的总数中，使得分配给虚拟载玻片的变址时间段可用于将载玻片或处理台移回起始位置。这样就可以保持准确的预测孵化时间。

虽然已描述了本发明的一个实施例，但本发明可容许改进。例如，在高架臂上不采用一个或一对移送注射器，而是让试剂圆盘传送装置携带多个微输送液体试剂分发器，如美国专利 Nos. 6,045,759; 6,416,713 或 6,192,945 中所述的。此外，当优选使用单独加热的热平台时，载玻片可采用传统加热技术进行加热。

参照图 11-19，它们示出了本发明的第二实施例。图 11 是根据第二实施例的分子病理学装置的透视图，图中该装置通常以附图标记 1000 表示。为清楚起见，除试剂分发器和分发器托架以外，不仅箱壳、而且液气供应管线和电线均在图中省略。装置 1000 设计采用核酸探针、抗体和/或其它试剂，按照所需顺序、时间和温度对装在显微镜载玻片上的组织进行自动染色或其它处理。经过这样染色或处理的组织片段而后由读取该载玻片对患者作出诊断、预后或治疗选择的医生在

显微镜下观察。

在一个实施例中，装置 1000（图 12）作为系统中的一个部分或模块，该系统还包括优选为个人计算机的主计算机 1014，散装液体容器 1022，废液容器（未示出）和相关设备。该系统还可添加另外的染色模块或其它仪器，以与起服务器作用的主计算机 1014 形成网络。另一方面，部分或全部这些单独部件可装入到装置 1000 中，使其成为一个单台的仪器。

再参见图 14、15 和 18，如下面更详细的描述，多个载玻片平台 1050 围绕载玻片支架组件 1099 的中心点 1032 径向安装，在载玻片平台 1050 上可放置带有组织试样的标准显微镜玻璃载玻片 1060。抽屉 1034 滑动装在机箱内的轨道 1040 或类似结构上。每个载玻片的温度可通过温度传感器和微处理器单独控制，即如上述'809 专利中所指出的。

与第一实施例的情形一样，每个载玻片平台 1050 通过各自的电线连接到多路转换器（未示出）上，而后该多路转换器再连接到微处理器（未示出）上。还与第一实施例的情形一样，在每个载玻片加热器的顶面上，即载玻片加热器和载玻片之间的接触面上形成多个槽或通道，用于收集和排放在加热过程中可能形成的气泡，即根据 2001 年 9 月 11 日提交并转让给共同受让人的未决美国专利申请系列号为 09/953,471 中所述的，该申请所公开的内容在此引用作为参考。

参照图 14-16，抽屉 1034 支承由载玻片支架 1033 组成的载玻片支承组件 1099，载玻片支架 1033 再支承圆盘 1035，圆盘 1035 具有起防溅作用的外周壁 1036、外周槽 1037 和中心排液口 1038，即在中心点 1032 上，外周槽 1037 和中心排液口 1038 均连接到排液管线 1039 上，排液管线 1039 再连接到废液容器 1023 上。抽屉 1034 滑动装在机箱 1030 内的轨道 1040 上。在优选实施例中，轨道 1040 包括三段套叠的轨道，使得抽屉 1034 可滑动离开机箱 1030，以能接近所有载玻片平台 1050 进行加装载玻片或取出。优选设置阻尼装置，如气动装置、电动装置、机械弹簧阻尼器或类似机构（未示出），以使抽屉的运动平

稳，从而避免载玻片可能移位，特别当抽屉关闭时。载玻片支承组件 1099 支承在提升机构上，如气筒 1052（见图 11）上，该气筒 1052 能够自动变址，以使载玻片支承组件 1099 上下运动，从而可使载玻片支承盘 1033 和圆盘 1035 下降，因而当抽屉滑进或滑出该装置时，允许壁 1036 离开喷嘴支架 1100。

载玻片支承组件 1099 分为三十五个相等的饼状部分 1070。载玻片平台 1050 占有三十个饼状部分 1070，而其余位于抽屉后部的五个剩余饼状部分 1070A（图 15）没有载玻片平台 1050。换句话说，一排三十个载玻片平台 1050 彼此等间距地径向安装在载玻片支承组件 1099 上，而该排的两端除外。

但是，本发明不限于三十个有效载玻片位置，也可采用更多或更少的载玻片位置。在完成的另一实施例中，平台 1050 线性排成一列，这使平台数目不受潜在的限制。

参照图 11、14 和 18，喷嘴支架 1100 同心旋转安装在载玻片支承组件 1099 的上方。喷嘴支架 1100 安装在又旋转装在桥状物 1112 上的轴 1113 上，并由计算机控制的步进电机及传动带（未示出）驱动，且从抽屉后部的原来位置旋转正负约 190° 。计算机控制的步进电机和传动带在本领域中为常规技术。因此，为清楚起见省略其细节。

参照图 13，喷嘴支架 1100 除带有试剂分发台之外，还带有各种载玻片处理台。这样，喷嘴支架 1100 带有双漂洗喷嘴块 1102，容积调整/紧缩块 1103，Liquid CoverslipTM 蒸发抑制器液体施加块 1105，涡流混合器空气喷射块 1106 和喷射排液口 1108 等，所有这些都用于准备对载玻片进行染色和去除染色剂等工作，并清除载玻片所带的条型码（未示出），以及条型码读取器 1109，所有这些在 Copeland 等人的美国专利 No. 5,595,707 中作了详细描述，其所公开的内容在此引入作为参考。换句话说，喷嘴支架 1100 除带有如 Copeland 等人的专利'707 所述的试剂施加功能外，还带有载玻片准备、清洁、试剂混合、Liquid CoverslipTM 施加等全部功能。

优选但非必需将各种漂洗喷嘴块、涡流混合器空气喷射块、喷射

排液口等布置得彼此相邻，使得喷嘴支架 1100 可变址并以“锁步”方式推进，以按照验收的原始记录顺序地处理选定的载玻片。例如，喷射排液口 1108 可与漂洗喷嘴块 1106 紧邻布置，使得喷嘴支架 1100 可以“锁步”方式推进，通过选定的载玻片，及经漂洗和脱液的载玻片等。此外，如果需要，可调整涡流混合器空气喷射块 1106 同时紧密接触两个相邻载玻片。

为清楚起见，附图中省略了几个载玻片处理台用的液体和空气供应管。但是，不言而喻，液体和空气供应管应当足够长，以使阀盘从该装置后部的原来位置旋转正负约 190° ，从而使每个载玻片处理台能够到达每个载玻片 1060。

参照图 11 和 14，试剂支架 1300 垂直于喷嘴支架 1100 的上方固定安装在笼状物 1110 上，该笼状物 1110 又旋转安装在轴 1113 上旋转，而轴 1113 由步进电机和皮带（未示出）驱动。多个试剂分发器 1302 活动安装等间距靠近试剂支架 1300 周边。在所示实施例中，全部三十五个试剂分发器间隔大约三十五分之一（约 10° ）安装在试剂支架 1300 上。试剂分发器优选装在弯曲的分发器托架 1303 上，该托架 1303 再装在试剂支架 1300 上（见图 17A）。

弯曲的分发器托架 1303 使实验室工作人员能够组装一套试剂分发器以供使用，还可取下该套试剂分发器，以便将试剂例如在不用时隔夜冷藏。

试剂可包括任何传统用于载玻片的化学或生物材料，包括核酸探针或原始质、聚合酶、主副抗体、消化酶、前固定剂、后固定剂、读出化学物质和对比染料等。

特别参照图 17A 和 17B，所示试剂分发器 1302 装在分发器托架 1303 上。

参照图 17A 和 18A，每个分发器 1302 带有板 1307，在板 1307 上装有可由条型码读取器（未示出）读取的条型码。

再参照图 18，装在轴 1113 上以绕该轴旋转的臂 1404 带有锤或活塞 1400。锤 1400 用键固定以随喷嘴支架 1100 移动，且垂直同心在全

部试剂分发器上对准操作。锤或活塞 1400 包括用于垂直移动以与所选定试剂分发器接合的伺服装置或活塞 1404，并从分发器向计量的试剂施力，即如美国专利 6,192,945 中详细描述。因此，为将选定的试剂分发到选定的载玻片上，喷嘴支架 1100 旋转移到垂直选定载玻片上的分发位置，所选载玻片已事先准备好，例如已由喷嘴 1100 上所带的处理台冲洗等。由于锤用键固定随喷嘴支架 1100 移动，因而在锤或活塞移动中不再浪费时间，且锤或活塞垂直对准。本发明的特殊性能和优点在于试剂支架 1300 既不需要电气连接也不需要管道连接。因此，试剂支架 1300 能够不受限制地向任何方向自由旋转。

参照图 19A 和 19B，全部过程如下：

将多个载有样品的载玻片 1060 装到载玻片平台 1050 上，且将选定的试剂分发器 1302 装到试剂支架 1300 上。关上载玻片抽屉并读取载玻片和试剂条形码。计算机计算主原始记录，而后下载全部运行的运行步骤，喷嘴支架 1100 和锤或活塞 1400 变址到第一载玻片，再按照预编程序运行步骤，通过“锁步”方式推进喷嘴支架 1100 对该载玻片进行冲洗以准备染色或其它处理。同时，旋转试剂支架 1300，以将选定的试剂分发器 1302 定位在选定的载玻片 1060 上方，再启动锤或活塞 1400，以分发测定量的所需试剂。第二选定的载玻片重复上述过程，并如此进行下去。

在不偏离本发明的精神和范围的情况下，还可以进行其它改变。

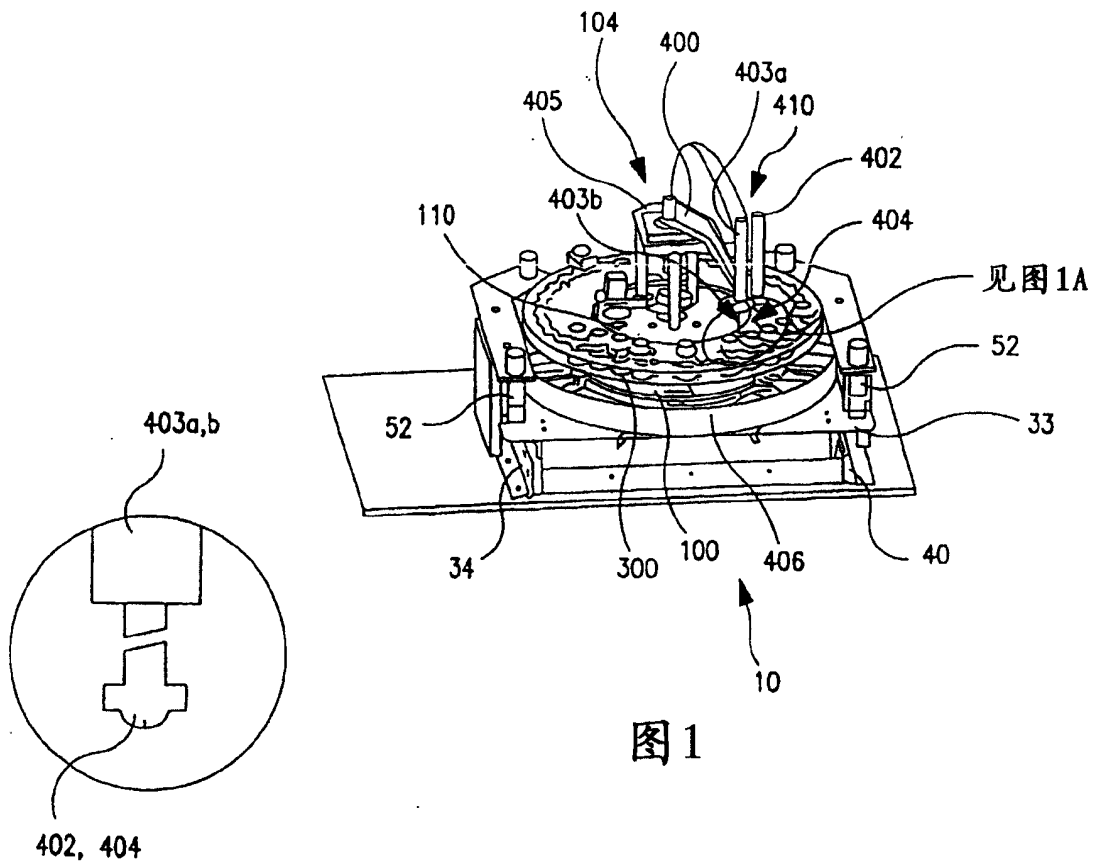


图 1

图 1A

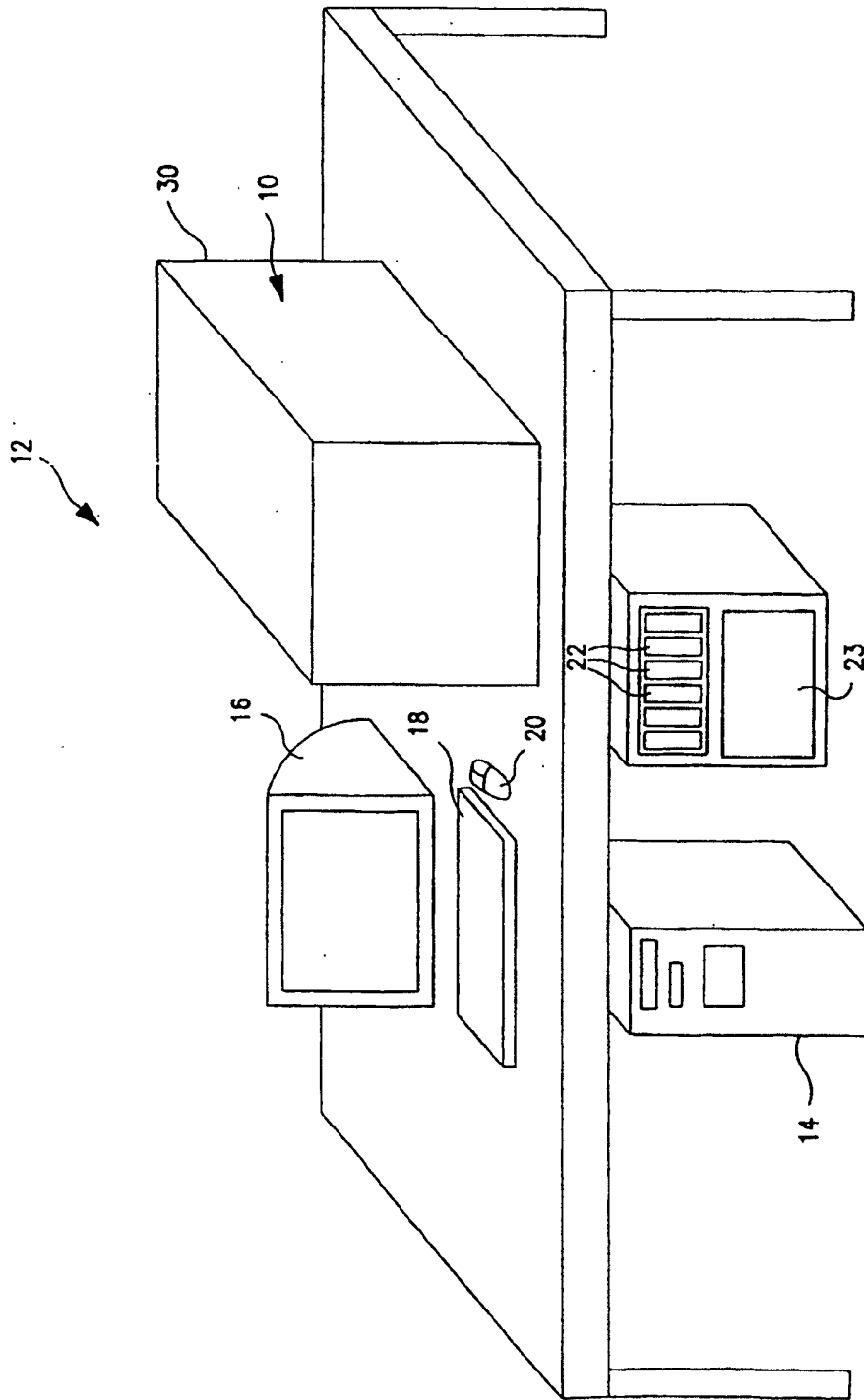


图 2

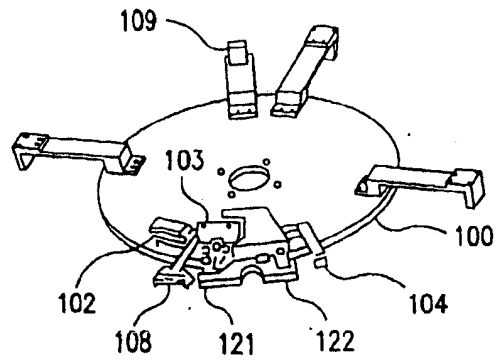


图 3

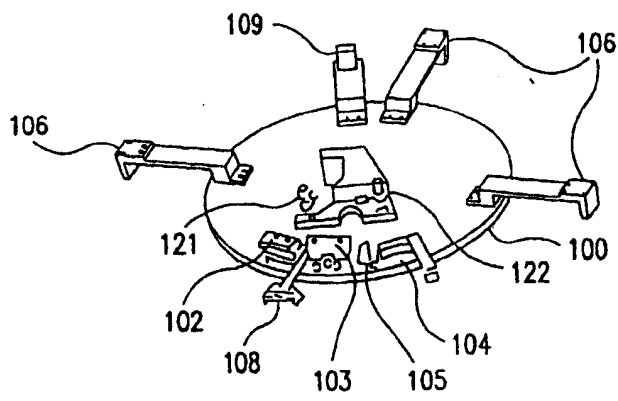


图 3A

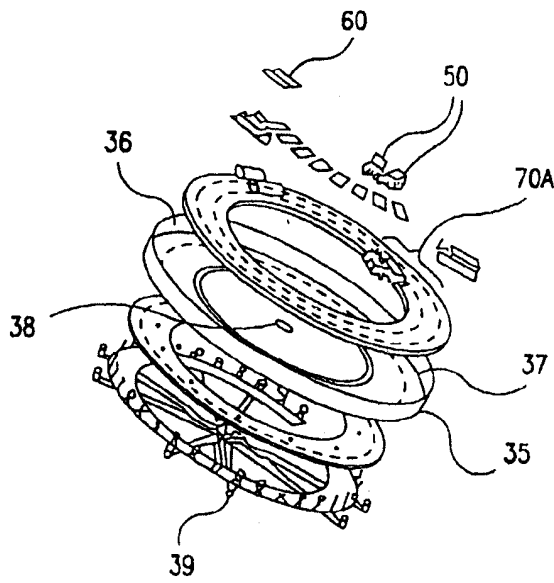


图 4

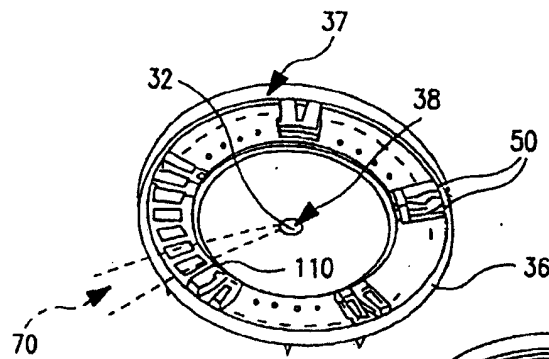


图 5

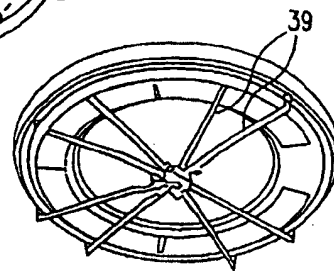


图 6

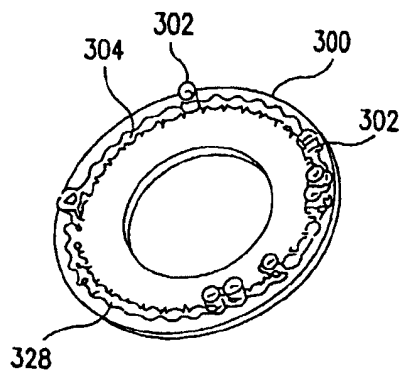


图 7

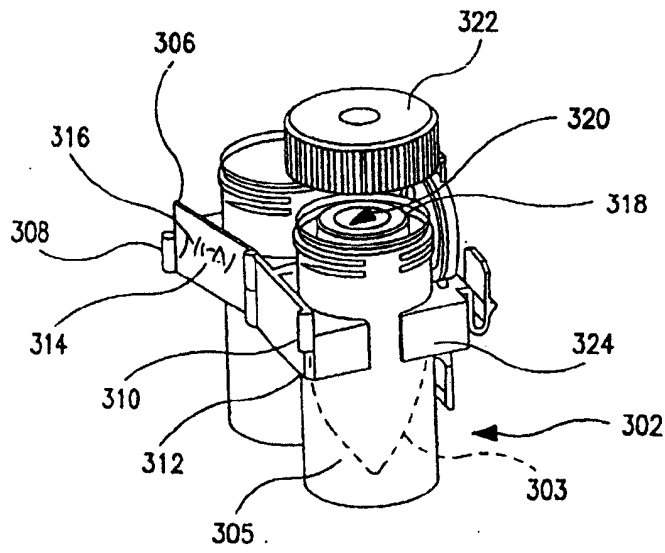


图 8

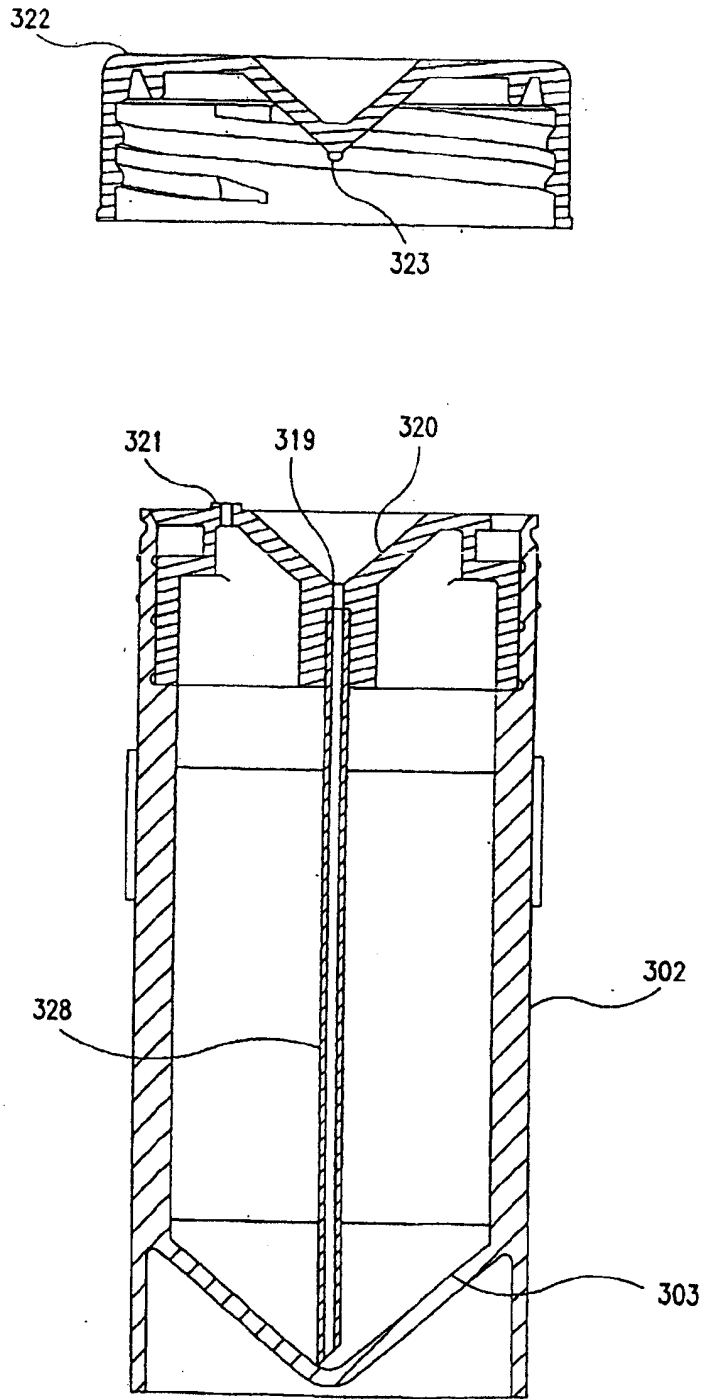


图 8A

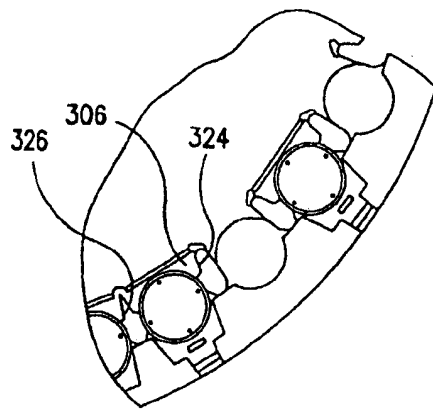


图9

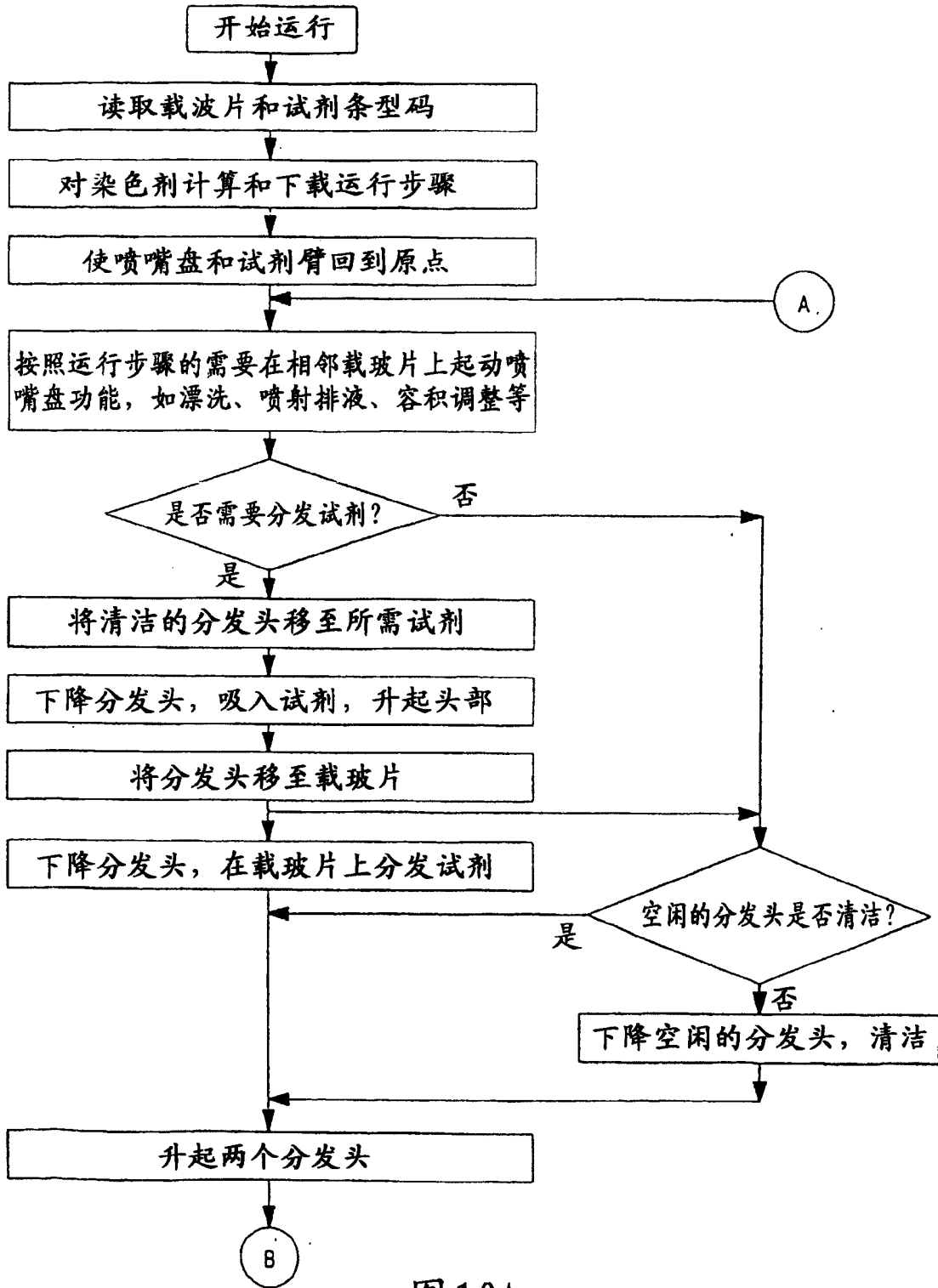


图10A

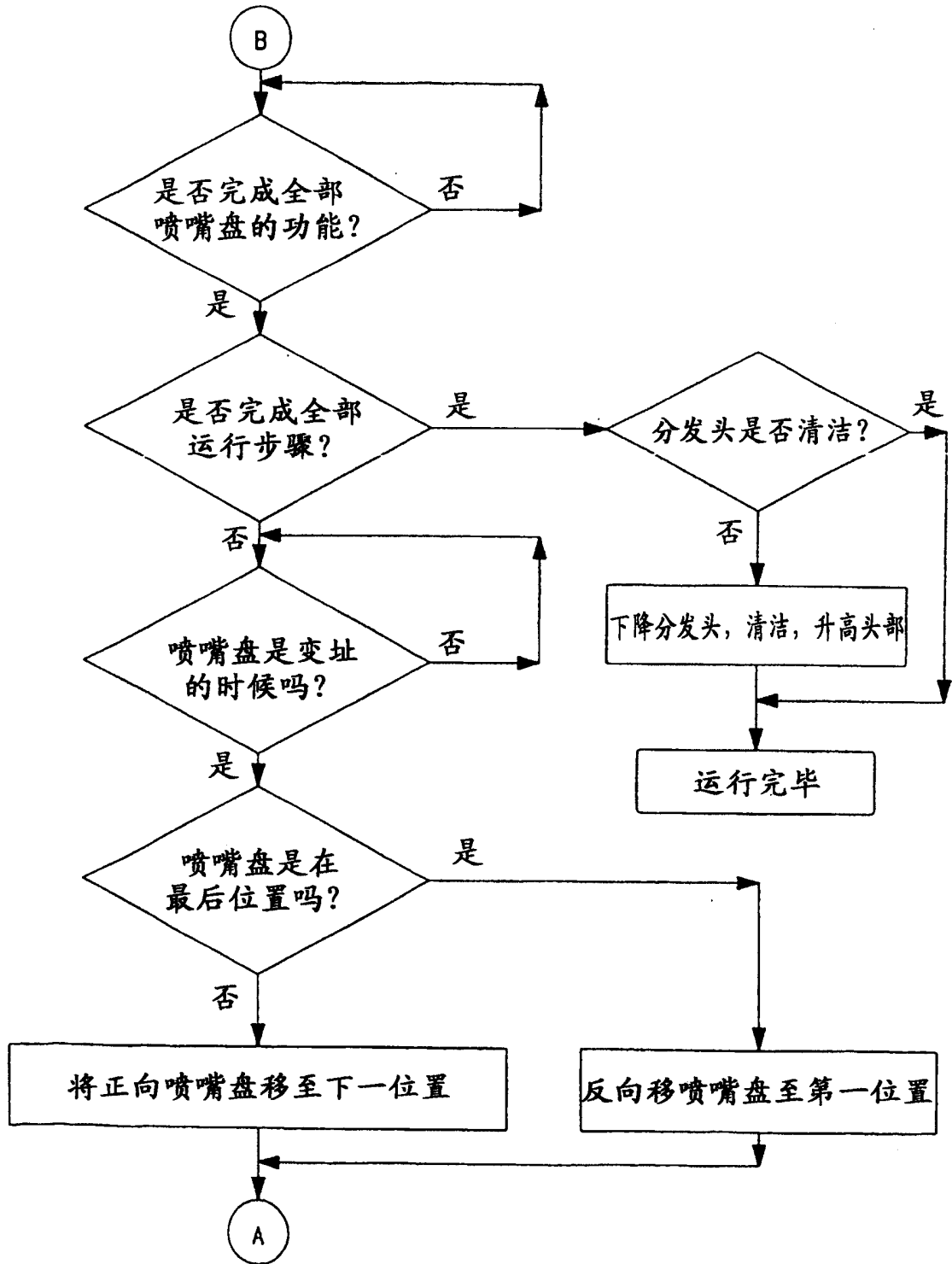


图10B

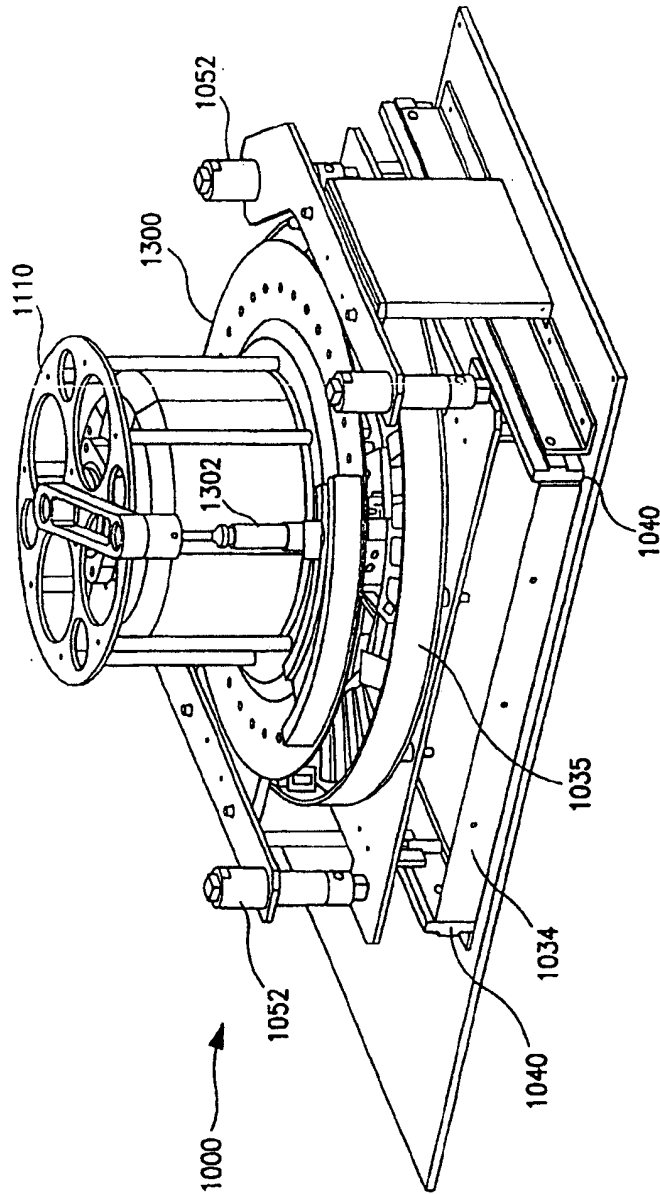


图11

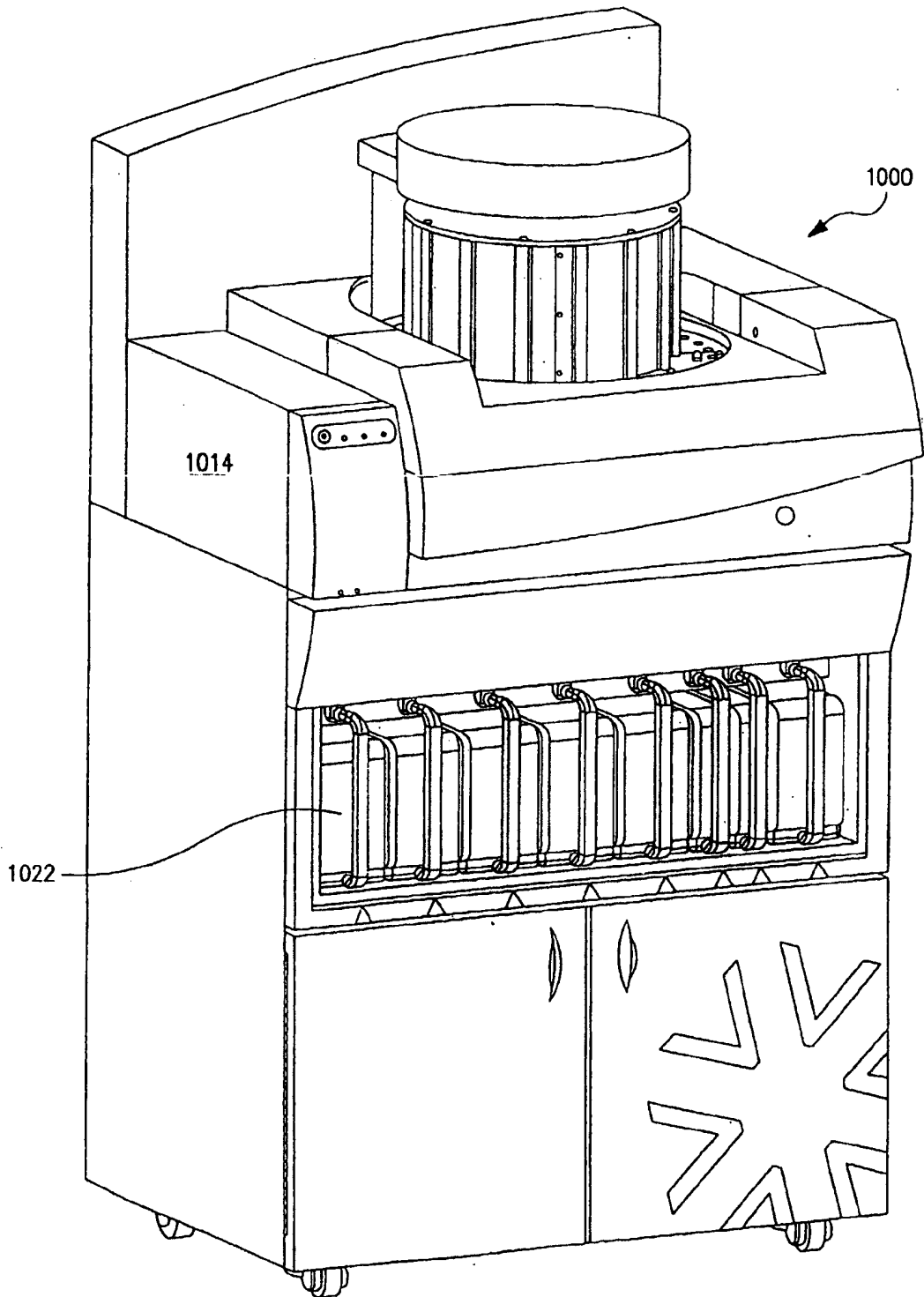


图12

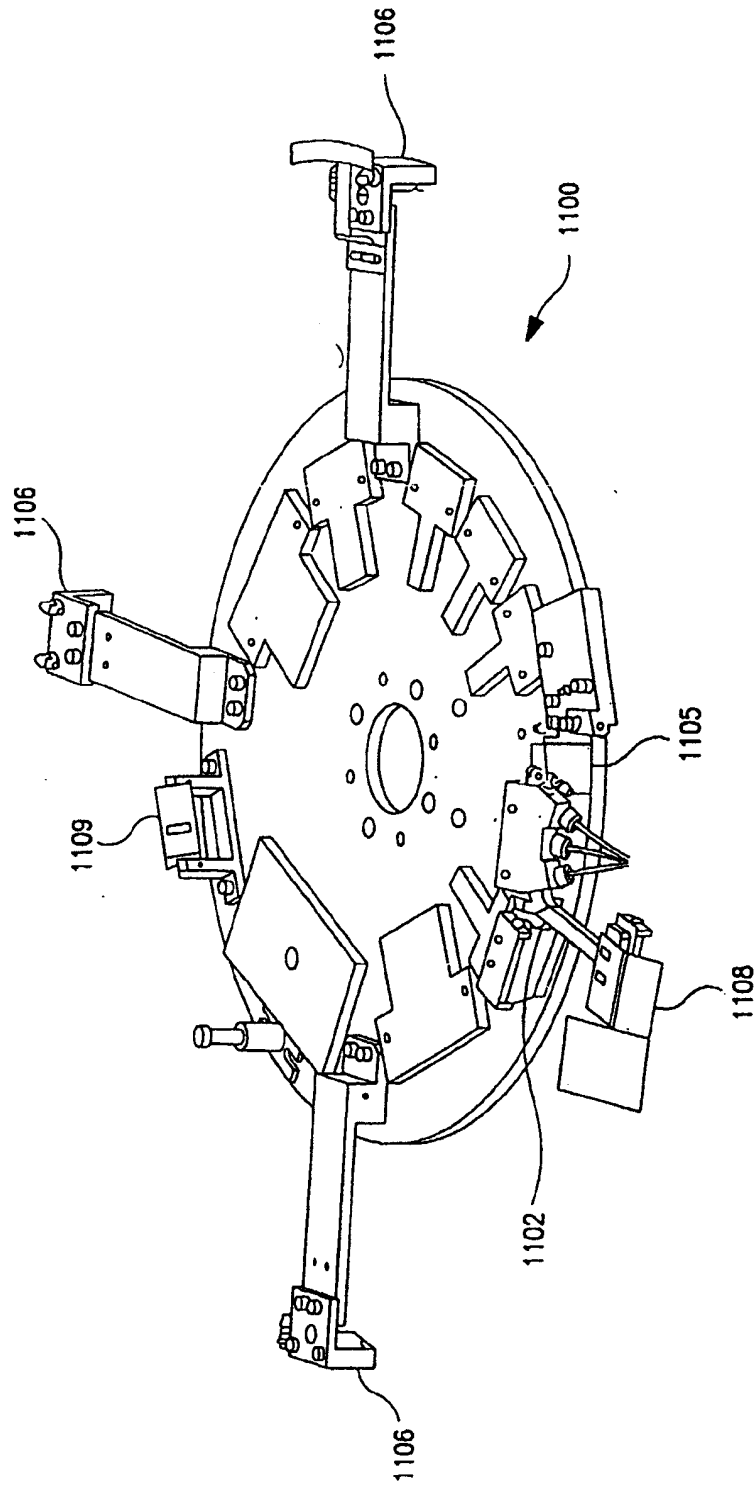


图13

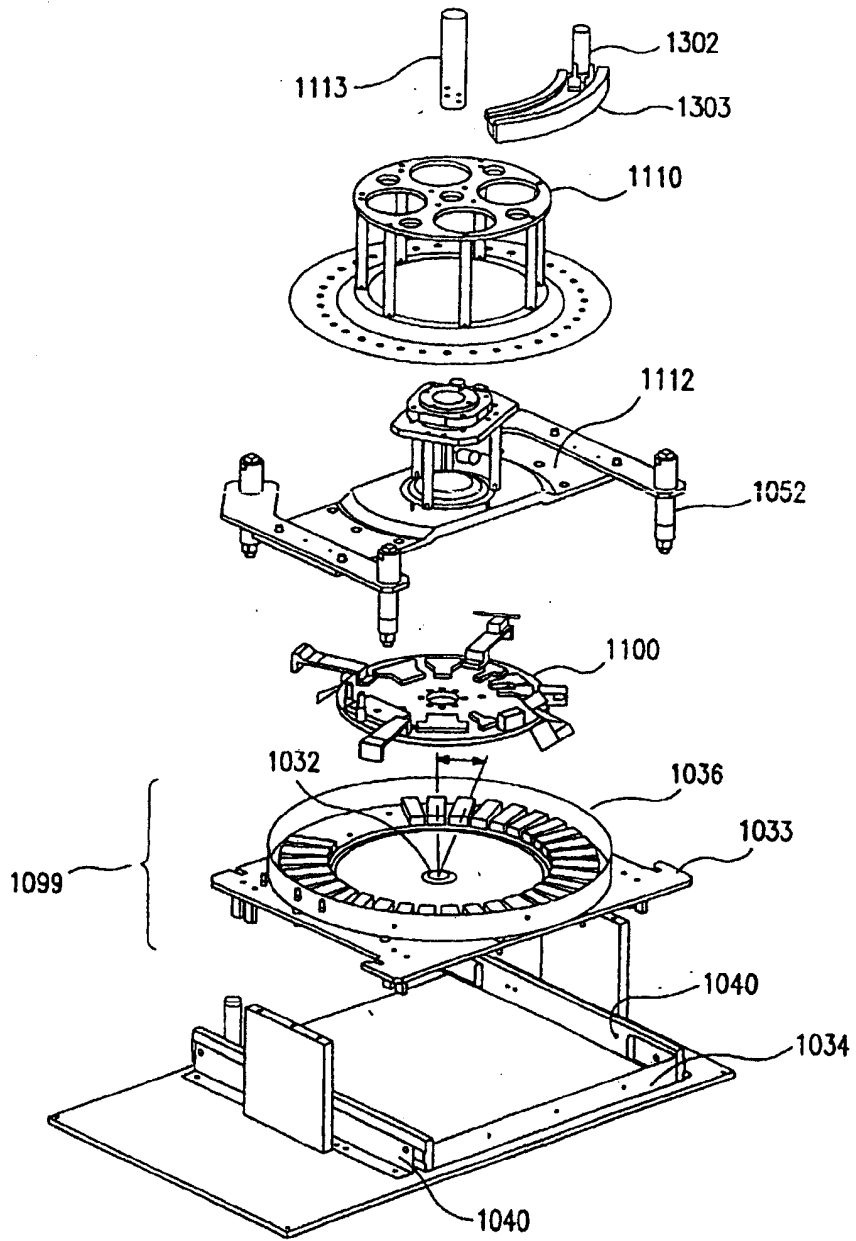


图14

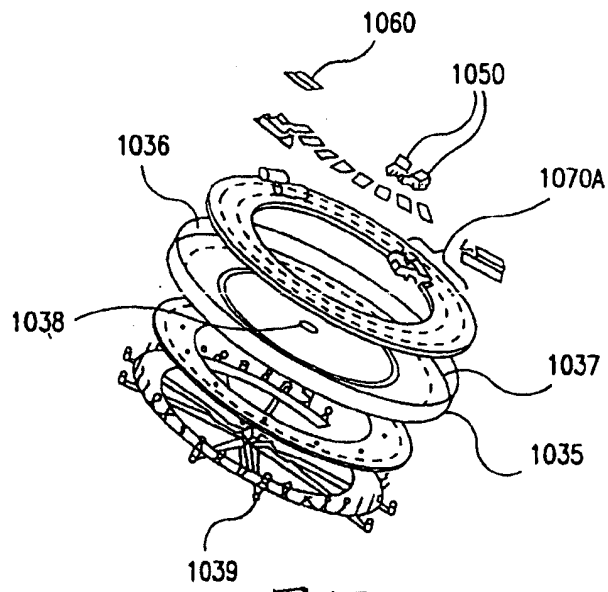


图 15

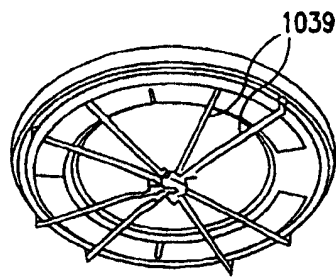


图 16

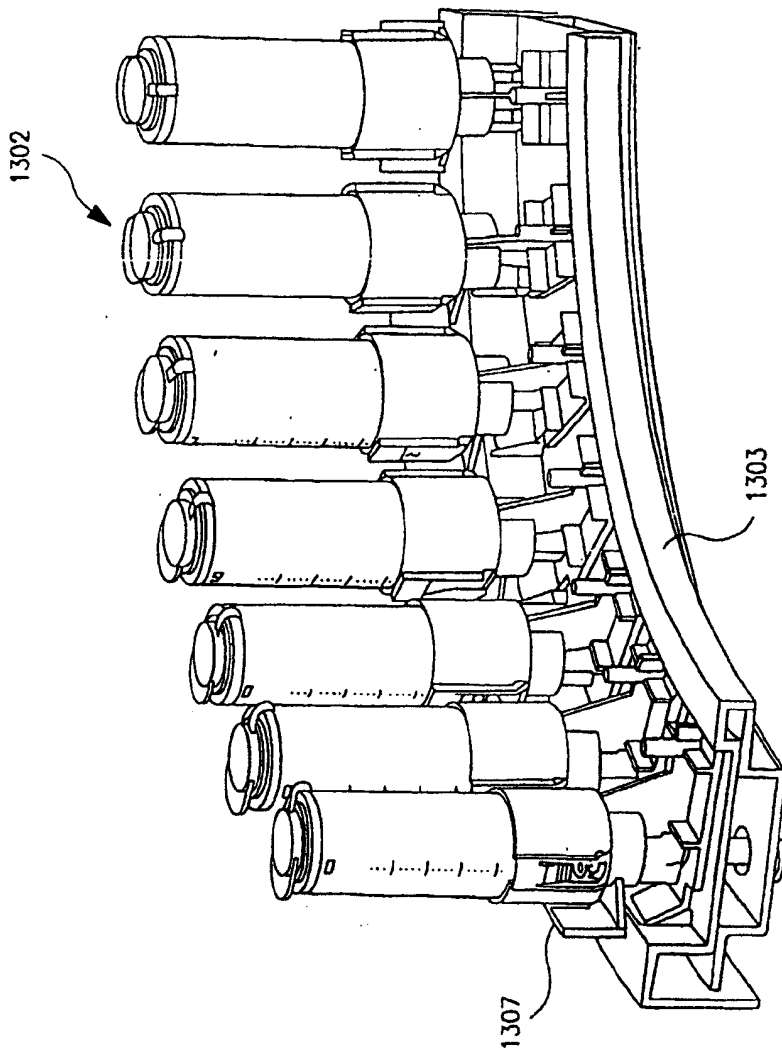


图17A

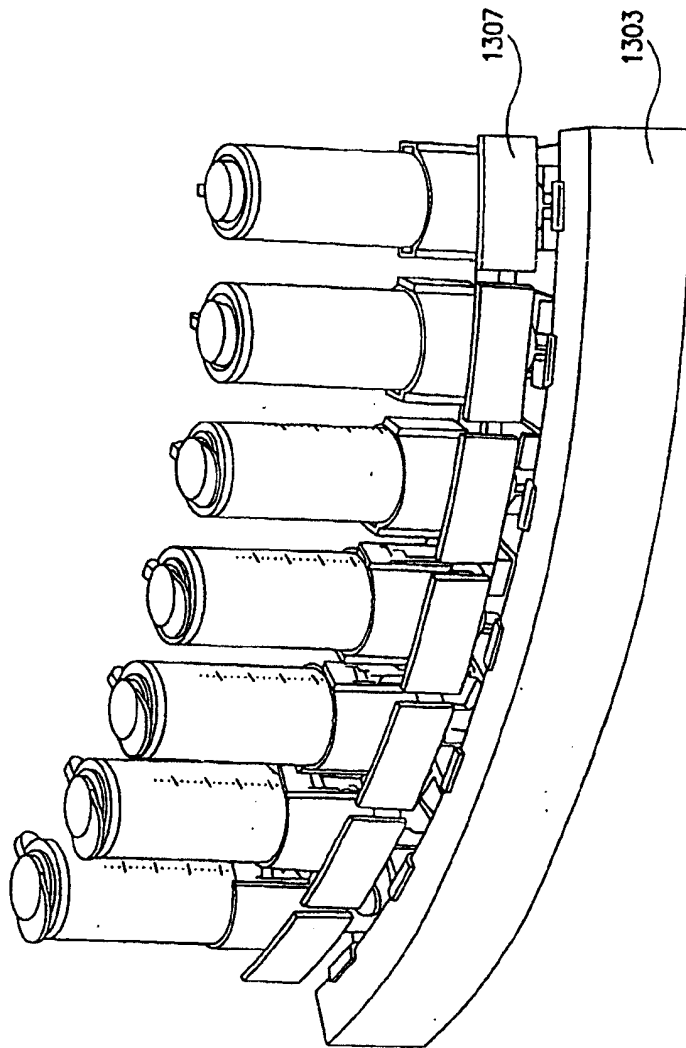


图 17B

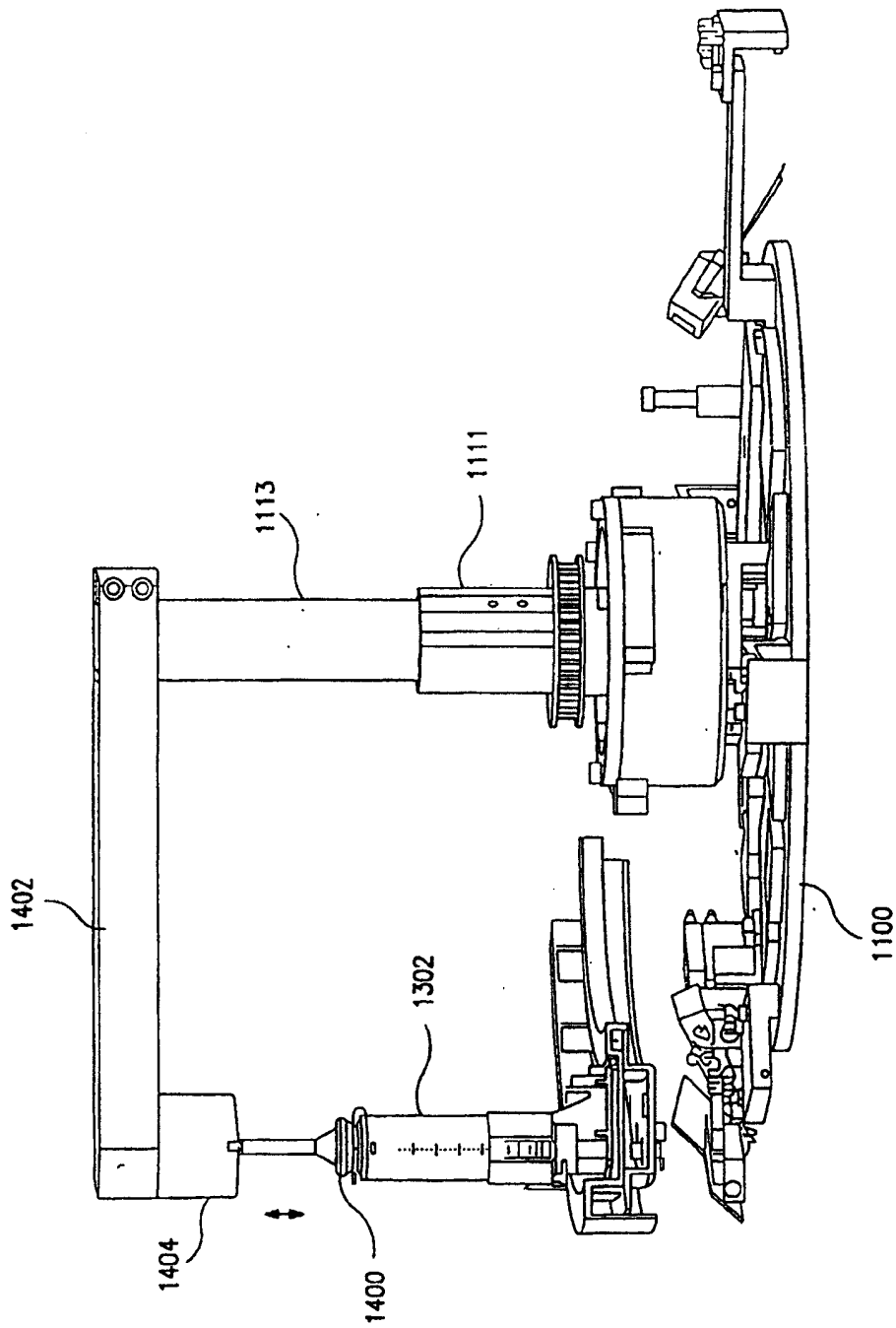


图18

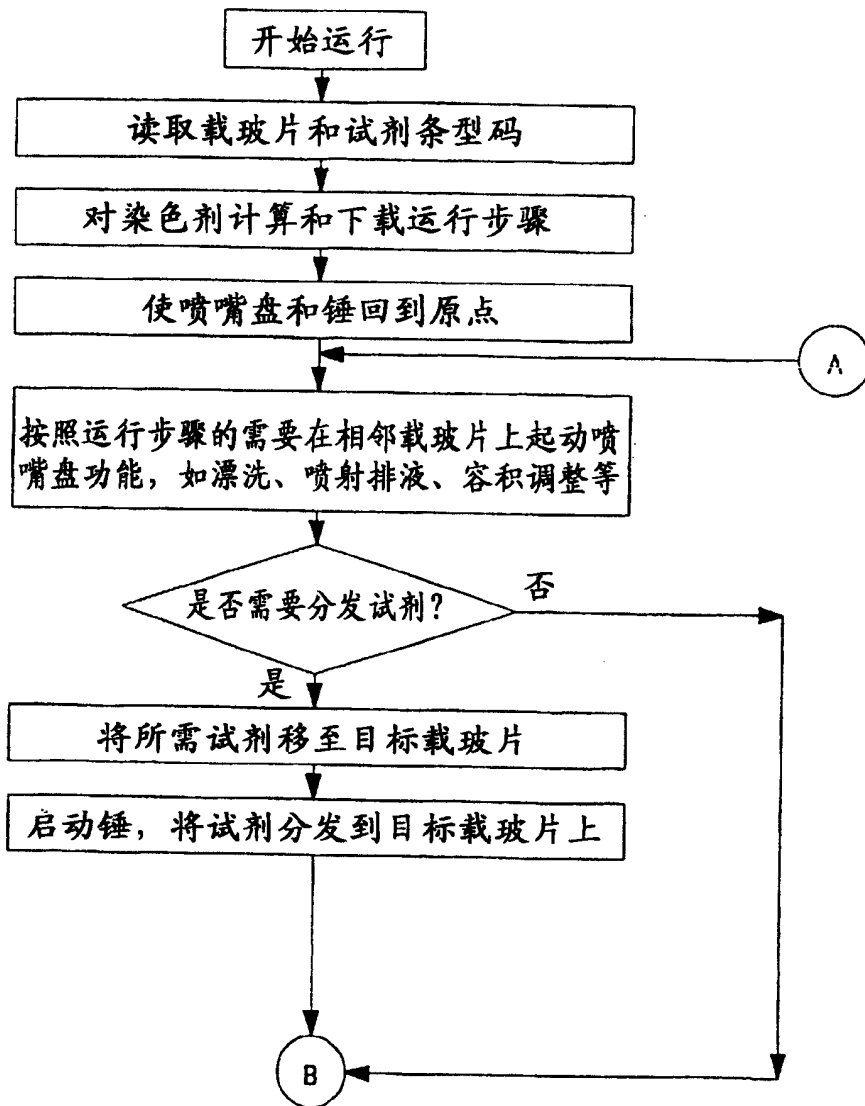


图19A

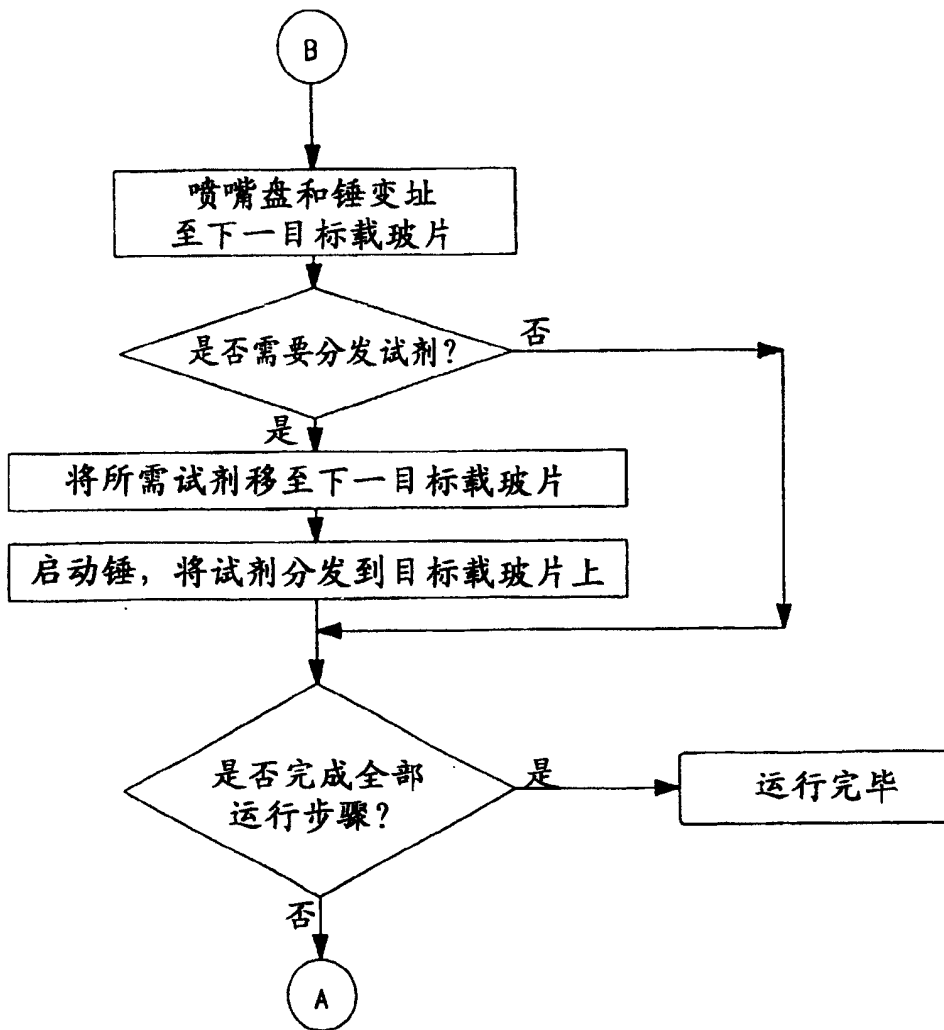


图19B