



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105980827 A

(43)申请公布日 2016.09.28

(21)申请号 201480075469.X

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22)申请日 2014.12.08

代理人 成城 谭祐祥

(30)优先权数据

61/916,126 2013.12.13 US

(51)Int.Cl.

G01N 1/31(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.08.12

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/076814 2014.12.08

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/086485 EN 2015.06.18

(71)申请人 文塔纳医疗系统公司

地址 美国亚利桑那州

(72)发明人 T.凯勒 M.梅特 C.谢 G.沃德

C.威尔金森

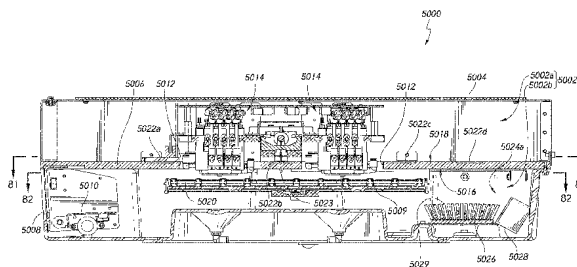
权利要求书5页 说明书57页 附图72页

(54)发明名称

生物标本的自动化组织处理及关联技术的背景中的热管理

(57)摘要

能够在自动化组织染色系统内处理由载片承载的标本的方法和系统。使载片载体朝向所述系统内的染色器的温度受控的内部环境运动且进入所述内部环境。所述载片载体承载第一载片和第二载片,并且所述第一载片和所述第二载片能够分别承载第一标本和第二标本。在所述第一载片和所述第二载片处于所述内部环境内且在所述内部环境的平均温度大于环境温度时,用染色试剂和对比染色试剂中的至少一者染色所述第一标本和所述第二标本。在染色一个标本或两个标本之后,能够使所述载片载体从所述内部环境运动出来。



1. 一种用于在自动化组织染色系统内处理由载片承载的标本的方法,所述方法包括:
使载片载体朝向所述系统内的染色器的温度受控的内部环境运动且运动进入所述内部环境,所述载片载体承载第一载片和第二载片,所述第一载片和所述第二载片分别承载第一标本和第二标本;

在所述第一载片和所述第二载片处于所述内部环境内时且在所述内部环境的平均温度大于环境温度时,用染色试剂和对比染色试剂中的至少一者染色所述第一标本和所述第二标本;以及

在染色所述第一标本和所述第二标本之后,使所述载片载体从所述内部环境运动出来。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于:

使所述载片载体朝向所述内部环境运动且运动进入所述内部环境包括使所述载片载体机器人式地朝向所述内部环境运动且运动进入所述内部环境;以及

使所述载片载体从所述内部环境运动出来包括使所述载片载体机器人式地从所述内部环境运动出来。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其特征在于:

所述染色器包括在所述系统的主要外壳内的染色器外壳;以及

所述方法还包括内部加热所述染色器,使得在染色所述第一标本和所述第二标本时,所述内部环境的平均温度大于围绕所述染色器外壳的外部的所述主要外壳内的平均环境温度。

4. 根据权利要求1至3中的任一项所述的方法,其特征在于,染色所述第一标本和所述第二标本包括在所述第一标本和所述第二标本至少实质上处于与所述内部环境的热平衡中时,染色所述第一标本和所述第二标本。

5. 根据权利要求1至4中的任一项所述的方法,其特征在于,染色所述第一标本和所述第二标本包括在所述内部环境的平均温度在从35°C至50°C时,染色所述第一标本和所述第二标本。

6. 根据权利要求1至5中的任一项所述的方法,其特征在于,染色所述第一标本和所述第二标本包括在所述内部环境的平均温度在从37°C至43°C时,染色所述第一标本和所述第二标本。

7. 根据权利要求1至4中的任一项所述的方法,其特征在于,染色所述第一标本和所述第二标本包括在所述第一标本的平均温度在从35°C至50°C时,在所述第二标本的平均温度在从35°C至50°C时,且在所述第一标本的平均温度和所述第二标本的平均温度之间的平均差异小于3°C时,染色所述第一标本和所述第二标本。

8. 根据权利要求1至7中的任一项所述的方法,还包括在紧接着使所述载片载体运动进入所述内部环境之前,在所述内部环境为空时出现的待机时间段期间,将所述内部环境的平均温度维持在环境温度之上。

9. 根据权利要求1至8中的任一项所述的方法,其特征在于,染色所述第一标本和所述第二标本包括用苏木精试剂和伊红试剂中的至少一者来染色所述第一标本和所述第二标本。

10. 根据权利要求1至9中的任一项所述的方法,还包括自动分配所述染色试剂和所述

对比染色试剂中的至少一者,以便在所述第一载片和所述第二载片处于所述内部环境内时,在所述第一载片和所述第二载片上分别形成独立的第一洼坑和独立的第二洼坑,其中,染色所述第一标本和所述第二标本包括在所述第一标本和所述第二标本分别与所述第一洼坑和所述第二洼坑接触时,染色所述第一标本和所述第二标本。

11. 根据权利要求1至10中的任一项所述的方法,其特征在于,染色所述第一标本和所述第二标本包括:

用苏木精试剂染色所述第一标本和所述第二标本;以及

用伊红试剂染色所述第一标本和所述第二标本。

12. 根据权利要求1至11中的任一项所述的方法,还包括:

在保持时间段中在所述内部环境内保持所述载片载体,在所述保持时间段期间,没有流体被分配至所述第一载片和所述第二载片上,所述保持时间段出现在紧接着使所述载片载体从所述内部环境运动出来之前;

在染色所述第一标本和所述第二标本之前且使所述载片载体朝向所述内部环境运动且运动进入所述内部环境之后,在所述内部环境内使气体活跃地流通;以及

在所述保持时间段期间,暂停所述内部环境内气体的活跃流通。

13. 根据权利要求1至8中的任一项所述的方法,其特征在于:

染色所述第一标本和所述第二标本包括用苏木精试剂染色所述第一标本和所述第二标本;以及

所述方法还包括:

在用所述苏木精试剂染色所述第一标本和所述第二标本之前且使所述载片载体朝向所述内部环境运动且运动进入所述内部环境之后,在所述内部环境内使气体活跃地流通;以及

在用所述苏木精试剂染色所述第一标本和所述第二标本时,暂停所述内部环境内的气体的活跃流通。

14. 根据权利要求1至8中的任一项所述的方法,其特征在于:

染色所述第一标本和所述第二标本包括用苏木精试剂染色所述第一标本和所述第二标本;以及

所述方法还包括:

在用所述苏木精试剂染色所述第一标本和所述第二标本之前且使所述载片载体朝向所述内部环境运动且运动进入所述内部环境之后,使所述内部环境内的气体以第一平均速率流通;以及

在用所述苏木精试剂染色所述第一标本和所述第二标本时,使所述内部环境内的气体以第二平均速率流通,所述第二平均速率小于所述第一平均速率。

15. 根据权利要求14所述的方法,其特征在于:

所述第一平均速率大于0.1米每秒;以及

所述第二平均速率小于0.1米每秒。

16. 根据权利要求1至15中的任一项所述的方法,还包括:

在保持时间段中在所述内部环境内保持所述载片载体,在所述保持时间段期间,没有流体被分配至所述第一载片和所述第二载片上,所述保持时间段出现在紧接着使所述载片

载体从所述内部环境运动出来之前；

在染色所述第一标本和所述第二标本之前且使所述载片载体朝向所述内部环境运动且运动进入所述内部环境之后，使所述内部环境内的气体以第一平均速率流通；以及

在所述保持时间段期间，使所述内部环境内的气体以第二平均速率流通，所述第二平均速率小于所述第一平均速率。

17. 根据权利要求16所述的方法，其特征在于：

所述第一平均速率大于0.1米每秒；以及

所述第二平均速率小于0.1米每秒。

18. 根据权利要求1至10中的任一项所述的方法，其特征在于，染色所述第一标本和所述第二标本包括：

用所述染色试剂染色所述第一标本和所述第二标本；以及

用所述对比染色试剂染色所述第一标本和所述第二标本。

19. 根据权利要求18所述的方法，还包括：

在用所述染色试剂染色所述第一标本和所述第二标本时，控制所述内部环境的平均温度；以及

在用所述对比染色试剂染色所述第一标本和所述第二标本时，控制所述内部环境的平均温度与在用所述染色试剂染色所述第一标本和所述第二标本时所述内部环境的平均温度不同。

20. 根据权利要求1至19中的任一项所述的方法，还包括在所述第一载片和所述第二载片处于所述内部环境内时，传导加热定位在所述第一载片和所述第二载片之上的热质量。

21. 根据权利要求20所述的方法，还包括检测所述内部环境内的温度不均匀性，其中传导加热所述热质量包括选择性地加热所述热质量的横向间隔分开的部分，以至少部分地补偿检测出的温度不均匀性。

22. 根据权利要求20或21所述的方法，其特征在于，传导加热所述热质量包括异步地操作分别能够操作地连接至所述热质量的横向间隔分开的部分的两个或更多个传导加热元件。

23. 根据权利要求1至22中的任一项所述的方法，还包括在所述第一载片和所述第二载片处于所述内部环境内时，通过强制对流加热所述内部环境。

24. 根据权利要求23所述的方法，其特征在于，通过强制对流加热所述内部环境包括通过定位在所述第一载片和所述第二载片下方的风扇使所述内部环境内的气体活跃地流通。

25. 根据权利要求24所述的方法，其特征在于，

通过强制对流加热所述内部环境包括传导加热定位在所述第一载片和所述第二载片下方的热沉；以及

使所述气体活跃地流通包括朝向所述载片载体和定位在所述载片载体上方的热质量之间的间隙向上成对角地吹动所述气体穿过所述热沉的表面。

26. 根据权利要求1至25中的任一项所述的方法，还包括操作所述染色器的一个或多个加热器以维持所述内部环境的平均温度在环境温度之上。

27. 根据权利要求26所述的方法，其特征在于，范围在从35°C至50°C。

28. 根据权利要求26所述的方法，其特征在于，范围在从37°C至43°C。

29. 根据权利要求26所述的方法,其特征在于,操作所述一个或多个加热器包括操作定位在所述载片载体下方的强制对流加热器。

30. 根据权利要求1至29中的任一项所述的方法,其特征在于:

所述染色器包括具有端口的染色器外壳;

使所述载片载体运动进入所述内部环境包括使所述载片载体经由所述端口运动进入所述内部环境;以及

所述方法还包括一

在使所述载片载体运动进入所述内部环境之前,自动打开所述端口,以及

在使所述载片载体运动进入所述内部环境之后且在染色所述第一标本和所述第二标本之前,自动关闭所述端口。

31. 根据权利要求30所述的方法,还包括:

在所述端口关闭且所述载片载体处于所述内部环境内时,使所述内部环境内的气体活跃地流通;以及

在所述端口打开且所述载片载体正进入所述内部环境中时,暂停所述内部环境内的气体的活跃流通。

32. 根据权利要求30或31所述的方法,其特征在于,自动打开所述端口包括通过使所述端口的门倾斜至所述内部环境内来自动打开所述门。

33. 根据权利要求30至32中的任一项所述的方法,还包括:

在所述端口关闭且所述载片载体处于所述内部环境内时,使所述内部环境内的气体以第一平均速率流通;以及

在所述端口打开且所述载片载体正进入所述内部环境中时,使所述内部环境内的气体以第二平均速率流通,所述第二平均速率小于所述第一平均速率。

34. 根据权利要求33所述的方法,其特征在于,

所述第一平均速率大于0.1米每秒;以及

所述第二平均速率小于0.1米每秒。

35. 根据权利要求1至34中的任一项所述的方法,还包括使用所述系统的用户界面来选择方案,其中,染色所述第一标本和所述第二标本包括当基于选定的方案控制所述内部环境的平均温度时染色所述第一标本和所述第二标本,以便引起所述第一标本和所述第二标本的期望的染色属性。

36. 根据权利要求35所述的方法,其特征在于,所述染色属性是染色强度。

37. 根据权利要求35所述的方法,其特征在于,所述染色属性是染色色彩。

38. 根据权利要求35所述的方法,其特征在于,所述染色属性是对比染色强度。

39. 根据权利要求35所述的方法,其特征在于,所述染色属性是对比染色色彩。

40. 根据权利要求35所述的方法,其特征在于,所述染色属性是染色颜色平衡。

41. 一种设备,其配置成执行前述权利要求所述的方法中的任一者。

42. 一种自动化组织染色系统,包括:

主要外壳;

染色器,包括一

染色器外壳,其限定所述染色器的内部环境,以及

一个或多个加热器,其配置成内部加热所述染色器;以及
运输器,其配置成使载片载体在所述主要外壳内机器人式地朝向所述染色器运动。

43. 根据权利要求42所述的系统,其特征在于,所述一个或多个加热器包括强制对流加热器。

44. 根据权利要求42或43所述的系统,还包括承载多个载片的载片载体,并且所述多个载片中的各个载片具有面向所述载片载体的第一主要表面和背向所述载片载体的第二主要表面,其中,所述染色器包括:

支撑元件,其配置成在所述内部环境内支撑所述载片载体;以及

热传导板,在所述支撑元件在所述内部环境内支撑所述载片载体且所述载片载体承载所述载片时,所述热传导板具有面向所述载片的所述第二主要表面的主要表面。

45. 根据权利要求44所述的系统,其特征在于,所述板的所述主要表面距离所述载片的所述第二主要表面小于5厘米。

46. 根据权利要求44或45所述的系统,其特征在于,所述一个或多个加热器包括能够操作地联接至所述板的加热元件。

47. 根据权利要求44或45所述的系统,其特征在于,所述一个或多个加热器包括分别能够操作地联接至所述板的横向间隔分开的部分的两个或更多个传导加热元件。

48. 根据权利要求44至47中的任一项所述的系统,其特征在于,所述板将所述内部空间部分地划分成上部区和下部区。

49. 根据权利要求48所述的系统,其特征在于,所述板占据所述上部区和所述下部区之间的平面分隔的面积至少50%。

50. 根据权利要求49所述的系统,其特征在于:

所述板包括开口;以及

所述染色器包括处理头部,其配置成将试剂分配至所述各个载片的所述第二主要表面上,所述处理头部通过所述开口延伸穿过所述平面分隔。

51. 根据权利要求50所述的系统,其特征在于,所述一个或多个加热器包括定位在所述下部区内的强制对流加热器。

52. 根据权利要求51所述的系统,其特征在于,所述强制对流加热器包括:

加热元件,

能够操作地联接至所述加热元件的热沉,以及

风扇,其配置成朝向所述载片载体和所述板的所述主要表面之间的间隙在所述热沉的表面上吹动气体。

53. 根据权利要求52所述的系统,其特征在于,所述风扇与所述载片载体横向地间隔分开。

54. 根据权利要求53所述的系统,其特征在于,所述风扇配置成沿偏离水平20度至70度的角度的主导方向吹动气体。

生物标本的自动化组织处理及关联技术的背景中的热管理

技术领域

[0001] 本技术总体上涉及生物标本(例如,组织样本)的自动组织处理,诸如增强该处理的品质、精度、效率和/或其它方面的系统、装置、方法和组成(compositions)。

背景技术

[0002] 多种多样的技术可以用于分析生物标本。在该背景中有用的分析技术的示例包括显微镜术、微阵列分析(例如,蛋白质和核酸微阵列分析)和质谱法。制备用于这些和其它类型的分析的标本通常包括用一系列处理液体接触标本。这些处理液体中的一些(例如,染色试剂和对比染色试剂)可以增加颜色和对比度或以其它方式改变不可见或可见性不佳的标本组分(例如,至少一些类型的细胞和细胞内结构)的视觉特性。其它处理液体(例如,脱蜡液体)可以用于实现其它处理目的。如果用多种处理液体处理标本,则每种处理液体的应用和随后的移除两者对于产生适用于分析的标本而言都能够是重要的。在一些情形中,用多种处理液体处理标本包括将处理液体手动地应用于分别承载标本的显微镜载片。处理标本的这种方法往往是相对劳动密集且不精确的。

[0003] “沉入和浸泡”自动化机械能够用作手动标本处理的替代性方案。这些机械通过使标本支撑载片的支架浸入处理液体的开放溶液中来自动地处理标本。不幸的是,沉入和浸泡机械的操作不可避免地引起处理液体从一种溶液到另一种溶液的携带(carryover)。随时间推移,该携带导致处理液体的退化。此外,当标本沉浸在共用的溶液中时,存在交叉污染的可能性。例如,细胞可以从一个载片上的标本脱落,且在共用溶液内被运输至另一载片上,甚至在很久以后处理的载片上(例如,如果细胞保持悬浮在溶液中)。这种形式的污染能够不利地影响某些类型的标本分析的准确性。为了缓解该问题并且解决由于携带而导致的处理液体的退化,沉入和浸泡机械中的处理液体的溶液通常需要频繁地更换。相应地,这些机械往往消耗相对大体积的处理液体,这增大了与操作这些机械相关联的经济和环境成本。处理液体的开放溶液还易于遭受一些处理液体组分的蒸发损失和氧化退化。例如,染色试剂的某些组分的氧化能够改变这些组分的染色性能,且从而不利地影响染色操作的精度。

[0004] 避免了沉入和浸泡机械的某些缺点的常规组织处理机械的一些示例是公知的。例如授予Edwards等人的美国专利No. 6,387,326('326专利)描述了一种设备,其用于将新鲜的处理液体直接输送到各个载片上。载片一次一个地从载片存储装置排出到传送机带上。随着载片沿传送机带运动,在各个站处处理由载片承载的标本。除了其它缺陷之外,在'326专利中描述的设备 and 类似的机械往往具有吞吐量限制,这使得它们不适用于初步(primary)染色应用,诸如苏木精和伊红(H&E)染色应用。执行初步染色的通常的实验室例如每天可以处理成百或甚至成千的标本。针对该处理利用'326专利中描述的设备 and 类似的机械将不可接受地缓慢。而且,这些机械不允许控制染色特性。这种控制可在初次染色应用中是重要的。

发明内容

[0005] 至少一些实施例是自动化系统,其配置成在支承生物样本的载片上执行一个或多个载片处理操作。系统能够提供高的样本吞吐量,同时还使载片的交叉污染的可能性最小化或者限制该可能性。自动化系统能够包括促进处理时间和/或处理温度的一致性、可控性的特征。

[0006] 至少一些实施例是用于干燥由多个显微镜载片承载的多个标本的方法。方法包括将载片载体定位在第一位置处,同时载片载体保持显微镜载片。每个标本能够由显微镜载片中的一个承载。能够使载片载体机器人式地运动,以使载片载体运动到由加热器设备限定的流通环路内。当载片载体位于流通环路中时,能够加热标本和/或显微镜载片。在某些实施例中,标本和/或显微镜载片能够对流地、传导性地和/或辐射地加热。

[0007] 在一些实施例中,用于加热由多个显微镜载片承载的多个标本的加热器设备包括外壳、鼓风机和门组件。外壳能够至少部分地限定流通环路。鼓风机能够定位成产生沿流通环路的流体流。门组件能够在第一位置与第二位置之间运动。在一些实施例中,设备包括配置成加热流体流的加热源,使得当门组件沿流通环路保持载片载体时,由流体流对流地加热标本。

[0008] 在一些实施例中,设备能够配置成提供传导和/或辐射加热。传导加热能够经由带有电阻加热器的板来提供。一个或多个灯能够提供辐射加热。设备能够可控地增加或降低标本的温度。在一些实施例中,当处于第一位置时,门组件能够配置成接收承载显微镜载片的载片载体。当处于第二位置时,门组件能够配置成将载片载体保持在沿流通环路的竖直取向的位置。还能够使门组件运动到其它位置。

[0009] 在一些实施例中,提供用于热处理盖片(cover slip)的方法。一个或多个标本能够由盖片覆盖,且由多个显微镜载片中的一个承载。方法包括将载片载体定位在第一位置处,同时载片载体保持显微镜载片。载片载体能够机器人式地定位在由加热器设备限定的流通环路内的第二位置处。在一些实施例中,对流加热用于加热定位在流通环路内的盖片和/或显微镜载片。还能够使用传导和/或辐射加热。例如,对流加热/冷却能够用于一个或多个时间段,并且辐射加热能够用于一个或多个时间段。

[0010] 至少一些实施例能够是用于在自动化组织系统内处理由载片承载的标本的方法。方法包括自动地分配第一液体,以便在载片上形成第一洼坑(puddle)。第一洼坑具有至少部分地由表面张力维持的形状,并且能够是染色试剂和对比染色试剂中的一种。在标本与第一洼坑接触时,用第一液体使标本染色。第一洼坑的至少一部分从标本移除,以便第一次至少部分地揭开标本。在第一次至少部分地揭开标本之后,标本与中间流体接触。在使中间流体和标本接触之后,标本第二次至少部分地揭开。使第二液体自动地分配,以便在载片上形成第二洼坑。第二洼坑具有至少部分地由表面张力维持的形状,且第二液体能够是染色试剂和对比染色试剂中的另一种。当标本与第二洼坑接触时(例如,在第二次至少部分地揭开标本之后),能够由第二液体使标本染色。

[0011] 在一些实施例中,用于在自动化组织系统内处理由载片承载的标本的方法包括分配液体,以便在第一载片上形成第一洼坑。液体能够是染色试剂和对比染色试剂中的一种。能够分配液体以便在第二载片上形成第二洼坑。当第一标本和第二标本分别与第一洼坑和

第二洼坑接触时,第一标本和第二标本能够被染色(例如,非-免疫组织化学染色)。第一洼坑的至少一部分从第一标本移除,以便至少部分地揭开第一标本,而不使第一洼坑与固态(solid)结构接触和/或用液体使第一洼坑位移。第二洼坑的至少一部分能够从第二标本移除,以便至少部分地揭开第二标本,而不使第二洼坑与固态结构接触或用液体使第二洼坑位移。在一些实施例中,第一洼坑和第二洼坑是独立式的洼坑。

[0012] 至少一些实施例是一种方法,其包括从流体分配机构以抗飞溅流体离开速度输送液体。液体以抗飞溅流体离开速度流动且被引导朝向显微镜载片(例如,载片的上表面),使得显微镜载片承载所收集的体积的液体。液体那个由例如表面张力至少部分地支撑在载片上。在一些实施例中,抗飞溅流体离开速度小于飞溅流体离开速度,在飞溅流体离开速度下,所引导的液体倾向于引起所收集的体积的至少一部分从上表面飞溅。在一些实施例中,抗飞溅流体离开速度大于蹦床(trampoline)流体离开速度,在蹦床流体离开速度下,所引导的液体的至少一部分将倾向于从所收集的体积的液体的表面弹开。

[0013] 在一些实施例中,用于处理一个或多个显微镜载片的方法包括以小于飞溅流体流动速率的抗飞溅流体流动速率输送液体,在飞溅流体流动速率下,所引导的液体将倾向于引起所收集的体积的至少一部分不停留在载片上。例如,抗飞溅流体流动速率能够足够低,以防止所收集的液体的可感知的飞溅。在一些实施例中,抗飞溅流动速率大于蹦床流动速率,在蹦床流动速率下,所引导的液体的至少一部分将倾向于从所收集的体积的液体的表面弹开。能够基于液体的特性选择抗飞溅流动速率。

[0014] 在更多其它实施例中,用于处理显微镜载片的上表面上的标本的方法包括使显微镜载片运动到处理位置。液体阻隔材料能够在处理位置处分配到显微镜载片上,以沿显微镜载片的标记(label)的至少一部分形成由阻隔材料构成的屏障。液体(例如,试剂)能够输送到显微镜载片上,使得在屏障覆盖至少标记的部分时,液体接触标本。在一些实施例中,能够使用诸如运输机构的自动化机构使显微镜载片机器人式地运动到处理位置。

[0015] 在再进一步的实施例中,一种用于处理显微镜载片上的标本的方法包括从与显微镜载片的上表面的宽度对齐的流体分配机构的出口分配试剂。上表面的宽度能够实质上垂直于显微镜载片的纵向轴线。出口能够沿实质上平行于载片的纵向轴线的方向运动,以将试剂分布在上表面的安装区域内,以便形成接触位于安装区域处的标本的试剂层。

[0016] 至少一些实施例是一种用于处理显微镜载片上的标本的系统,其包括运输器装置、自动化载片处理模块和分配器组件。自动化载片处理模块能够定位成从运输器装置接收载片载体,且能够包括当载片载体位于保持腔室内时能够沿由载片载体保持的显微镜载片运动的分配器组件。分配器组件包括多个出口,其配置成与显微镜载片的上表面的宽度对齐,使得出口在上表面的宽度的大部分或全部上应用试剂。

[0017] 在一些实施例中,系统包括运输器装置和配置成从运输器装置接收载片载体的染色器模块。在某些实施例中,染色器模块包括一个或多个流体管线和头部组件,所述头部组件能够运动以沿由载片载体承载的载片分配试剂。头部组件能够联接到流体管线,且能够配置成从一个或全部流体管线分配试剂。在一个实施例中,头部组件的歧管包括分送腔室、通向分送腔室的多个入口和来自分送腔室的多个出口。流体能够被输送通过歧管,且从头部组件分配。

[0018] 在再进一步的实施例中,显微镜载片处理系统包括运输器装置和配置成从运输器

装置接收载片载体的染色器模块。染色器模块能够包括多个歧管和与歧管流体连通的多个喷嘴。在一些实施例中,染色器模块包括多个第一流体管线、多个第二流体管线和能够相对于定位在染色器模块中的载片载体(如果有的话)运动的分配器头部。分配器头部能够包括多个第一喷嘴、配置成将流体从第一流体管线中的每一个分送到第一喷嘴的第一歧管、多个第二喷嘴和配置成将流体从第二流体管线中的每一个分送到第二喷嘴的第二歧管。分配器头部能够包括额外的歧管和/或喷嘴,以从任意数量的流体管线分送液体。

[0019] 至少一些实施例是自动化载片处理设备,其用于染色位于载片处理设备内的显微镜载片上的标本。载片处理设备包括液体移除装置、气刀和抽吸元件。液体移除装置能够相对于载片运动。在一些实施例中,气刀生成气体帘幕和低压区,以促进液体移除。在一些实施例中,气刀配置成生成气体帘幕,其倾向于当液体移除装置相对于载片运动时在至少部分地由气体帘幕限定的收集地带处收集载片的上表面上的液体。当液体移除装置相对于载片运动时,抽吸元件定位成移除在收集地带处从上表面收集的液体。

[0020] 在一些实施例中,用于染色位于载片处理设备内的显微镜载片上的标本的载片处理设备包括能够相对于载片运动的流体移除装置。流体移除装置包括流体刀,其配置成输出一个或多个气体流,以促使载片的上表面上的一定体积的液体朝向上表面上的收集地带运动。收集地带能够至少部分地由一个或多个气体流限定。在某些实施例中,收集地带是中央收集地带。在其它实施例中,收集地带在沿载片的其它位置处。

[0021] 在其它实施例中,载片处理设备包括抽吸元件和流体刀,所述流体刀能够相对于显微镜载片运动,以俘获载片上的液体的体积的至少一部分。抽吸元件和气刀配置成协作以将液体体积的大部分或全部吸入抽吸元件内。在一些实施例中,载片处理设备包括多个抽吸元件,以在不同位置处吸入液体。

[0022] 在又一实施例中,一种用于处理显微镜载片上的标本的方法包括将液体应用于载片上,以用液体覆盖标本。朝向载片的上表面输送流体流,以在限制所应用的液体的同时使所应用的液体沿上表面运动,使得所限制的液体与载片的纵向边缘逐渐地间隔分开。所限制的液体从载片的上表面移除。

[0023] 在一些实施例中,用于处理显微镜载片上的标本的方法包括将液体应用于载片上,并且朝向载片的上表面引导非平面或多平面气体帘幕。气体帘幕的顶点区段能够沿上表面的中央区且朝向载片的端部运动,以便促使所应用的液体朝向载片的中央区运动。在其它实施例中,气体帘幕的顶点区段能够沿上表面的其它区运动。

[0024] 在特定实施例中,用于处理显微镜载片上的标本的方法包括将载片输送到染色器模块内。将液体应用于载片上,以使标本与液体接触。沿载片的上表面吹液体且从该上表面移除液体。然后能够从染色器模块移除载片。在一些实施例中,将载片机器人式地输送到染色器模块内和/或从染色器模块移除。

[0025] 至少一些实施例是一种方法,其包括使染色器模块的头部组件相对于定位在染色器模块内的处理地带处的第一显微镜载片运动,以便将一种或多种试剂应用于第一显微镜载片上。在将一种或多种试剂应用于第一显微镜载片上之后,使第一显微镜载片运动远离处理地带且使第二显微镜载片运动到处理地带。在第二显微镜载片定位在处理地带处时,头部组件相对于第二显微镜载片运动,以便将一种或多种试剂应用于第二显微镜载片上。

[0026] 在一些实施例中,一种用于使用染色器模块处理承载标本的多个显微镜载片的方法

法包括将承载显微镜载片的载片载体托盘输送到染色器模块内。染色器模块包括具有头部组件的活动分配器设备。通过输送来自分配器组件的一种或多种液体处理显微镜载片中的至少一个,同时载片载体托盘阻挡来自第一组头部组件的第一组垂直输送路径,且阻挡来自第二组头部组件的第二组垂直输送路径。载片载体托盘能够运动到清洗位置,以疏通第一组垂直输送路径,使得收集底盘(pan)收集由第一组头部组件输出的液体。载片载体托盘能够运动到第二位置,以疏通第二组垂直输送路径,使得收集底盘收集由第二组头部组件输出的液体。第一组能够不同于第二组。

[0027] 在额外实施例中,用于处理多个显微镜载片的设备包括至少一个染色器模块。染色器模块能够包括托盘保持器和头部组件。托盘保持器能够配置成在染色器模块的腔室中接收和保持承载第一显微镜载片和第二显微镜载片的托盘。头部组件能够相对于染色器模块中的处理地带运动,以便沿定位在处理地带处的第一显微镜载片输送从头部组件输出的一种或多种液体。在一些实施例中,在将一种或多种液体输送到第一显微镜载片上之后,托盘保持器能够运动以将第一显微镜载片运输远离处理地带,且将第二显微镜载片运输到处理地带。

[0028] 在更多额外实施例中,用于处理多个显微镜载片的设备包括染色器模块,其包括流体管线、托盘保持器和头部组件。托盘保持器配置成在染色器模块中接收和保持承载第一显微镜载片和第二显微镜载片的托盘。头部组件包括分配器头部和安装在分配器头部上的一个或多个阀。阀能够控制来自多个流体管线的哪个流体流动通过和流出头部。分配器头部能够承载阀,且能够相对于托盘保持器运动,以便沿显微镜载片输送从分配器头部输出的一种或多种流体。

[0029] 至少一些实施例涉及一种方法,其用于处理在自动化组织染色系统内由载片承载的标本。该方法包括在系统内使载片载体朝向染色器的温度受控的内部环境运动且运动进入温度受控的内部环境中。载片载体承载第一载片和第二载片,且第一载片和第二载片能够分别承载第一标本和第二标本。在第一载片和第二载片处于内部环境内时,且在内部环境的平均温度大于环境温度时,用染色试剂和对比染色试剂中的至少一种染色第一标本和第二标本。在染色一个或两个标本之后,能够使载片载体从内部环境运动出来。

[0030] 在一些实施例中,自动化组织染色系统包括主外壳和染色器。染色器包括限定染色器的内部环境的染色器外壳、配置成在内部加热染色器的一个或多个加热器,以及运输器。运输器能够配置成在主外壳内使载片载体机器人式地朝向染色器运动。在一个实施例中,运输器使载片载体在主外壳中在多个模块之间运动。

[0031] 至少一些实施例涉及用于在自动化组织染色系统中处理标本的方法。该方法包括机器人式地使载片载体运动到系统的染色器内。载片载体承载分别承载标本的载片,且标本至少部分地嵌入在石蜡中。液体根据用于至少脱蜡、染色和对比染色标本的预定方案自动地分配于载片上。在自动地分配液体之后,能够使载片载体机器人式地从染色器运动出来。在一些实施例中,在使载片载体运动进入染色器内之后和在使载片载体从染色器运动出来之前,分配于载片上的全部液体的总量具有比一元醇的体积浓度更大的多元醇体积浓度。

[0032] 在一个实施例中,一种用于在自动化组织染色系统内处理标本的方法包括使染色试剂与标本接触。能够由洗涤液体接触标本以从标本至少部分地移除染色试剂。在使标本

和洗涤液体接触之后,标本能够与对比染色试剂接触。标本能够与洗涤液体接触,以在使标本和对比染色试剂接触之后,区别标本的对比染色。在一些实施例中,染色试剂、洗涤液体和/或对比染色试剂中的一种或多种具有比一元醇的体积浓度更大的多元醇体积浓度。在一个实施例中,染色试剂、洗涤液体和对比染色试剂中的每一个均具有比一元醇的体积浓度更大的多元醇的体积浓度。

附图说明

[0033] 参考以下附图能够更好地理解本公开的许多方面。附图中的相对尺寸可以关于一些实施例是成比例的。关于其它实施例,附图可以是不成比例的。为了容易参考,贯穿本公开,相同的附图标记可用于识别相同的或至少大体相似或类似的部件或特征。

[0034] 图1是根据本技术的实施例的自动化载片处理系统的正视立视图。

[0035] 图2是示出系统的内部部件的图1的自动化载片处理系统的正视立视图。

[0036] 图3是根据本技术的实施例的加热标本-支承显微镜载片的干燥器设备的横截面透视图。

[0037] 图4A是根据本技术的实施例的具有处于打开配置的门的干燥器设备的侧视立视图。

[0038] 图4B是图4A的干燥器设备的门组件的放大透视图。

[0039] 图5是处于打开配置中保持载片载体的图4A的干燥器设备的透视图。

[0040] 图6A是根据本技术的实施例处于关闭配置中支撑图5的载片载体的图4A的干燥器设备的放大横截面侧视立视图。

[0041] 图6B是图6A的一部分放大横截面侧视立视图。

[0042] 图7是根据本技术的另一实施例的处于实质上竖直位置的载片载体和干燥器设备门组件的一部分的放大横截面侧视立视图。

[0043] 图8是根据本技术的实施例处于打开配置中保持载片载体的图4A的干燥器设备的透视图。

[0044] 图9是根据本技术的实施例处于关闭配置中没有载片载体的图4A的干燥器设备的横截面侧视立视图。

[0045] 图10是根据本技术的实施例处于关闭配置中的固化烤箱的透视图。

[0046] 图11是根据本技术的实施例处于打开配置中的图10的固化烤箱的透视图。

[0047] 图12是根据本技术的实施例带有门组件的固化烤箱的透视图,门组件支撑保持带有盖片的显微镜载片的载片载体。

[0048] 图13是根据本技术的实施例处于关闭配置中的固化烤箱的横截面侧视立视图。

[0049] 图14是根据本技术的实施例处于打开配置中的固化烤箱的透视图,其保持带有固化的盖片的载片的载片载体。

[0050] 图15是根据本技术的实施例处于打开配置中的染色器模块的等轴视图。

[0051] 图16是保持托盘的染色器模块的等轴视图。

[0052] 图17是保持托盘的染色器模块的底视图。

[0053] 图18是根据本技术的实施例处于关闭配置中的染色器模块的底视图。

[0054] 图19是图15的染色器模块的等轴视图,其准备好处理定位在分配器设备下方的标

本支承载片。

- [0055] 图20是图15的染色器模块的俯视平面图。
- [0056] 图21是沿图20的线21-21截取的染色器模块的横截面侧视立视图。
- [0057] 图22A和22B是处理标本-支承显微镜载片的头部组件的详细立视图。
- [0058] 图23是根据本技术的实施例的保持显微镜载片的托盘的等轴视图。
- [0059] 图24-26是将物质应用于显微镜载片的阶段的透视图。
- [0060] 图27是沿图21的线27-27的染色器模块的下部部件的俯视平面图。
- [0061] 图28是沿图27的线28-28截取的液体收集器的横截面侧视立视图。
- [0062] 图29A-31B是示出根据本技术的实施例的清洗/灌注(prime)处理的阶段的俯视平面图和侧视立视图。
- [0063] 图32是根据本技术的实施例的分配器设备的等轴视图。
- [0064] 图33是根据本技术的实施例的将液体分配到显微镜载片上的头部组件的侧视立视图。
- [0065] 图33A是图33的头部组件的喷嘴的详细视图。
- [0066] 图34是根据本技术的实施例的头部组件的等轴视图。
- [0067] 图35是图34的头部组件和显微镜载片的底视图。
- [0068] 图36是根据本技术的实施例将液体分配到显微镜载片的标记上的头部组件的侧视立视图。
- [0069] 图36A是朝向标记引导液体流的喷嘴的详细视图。
- [0070] 图37是将液体分配到显微镜载片的安装区域上的头部组件的侧视立视图。
- [0071] 图38是将液体分配到显微镜载片的端部上的头部组件的侧视立视图。
- [0072] 图39、40和41分别是根据本技术的实施例的头部组件的等轴视图、侧视图和前视图。
- [0073] 图42A是沿图41的线42A-42A截取的头部组件的横截面透视图。
- [0074] 图42B是图42A的头部组件的歧管的详细视图。
- [0075] 图43是沿图40的线43-43截取的头部组件的横截面立视图。
- [0076] 图44A是沿图41的线44A-44A截取的头部组件的横截面透视图。
- [0077] 图44B是图44A的头部组件的歧管的详细视图。
- [0078] 图45是沿图40的线45-45截取的头部组件的横截面立视图。
- [0079] 图46A-46F是沿图40的线46-46截取的头部组件的横截面立视图。
- [0080] 图47是沿图40的线47-47截取的头部组件的等轴横截面视图。
- [0081] 图48A-C是沿图41的线48-48截取的头部组件的横截面视图。
- [0082] 图49是根据本技术的实施例的头部组件的等轴视图。
- [0083] 图50是图49的头部组件的俯视平面图。
- [0084] 图51是根据本技术的实施例的分配器头部的等轴视图。
- [0085] 图52是沿图50的线52-52截取的分配器头部的横截面透视图。
- [0086] 图53是根据本技术的实施例的液体分送器装置的等轴视图。
- [0087] 图54是根据本技术的实施例的喷嘴设备的横截面立视图。
- [0088] 图55是根据本技术的实施例的分配器设备的等轴视图。

- [0089] 图56-58是图示根据本技术的实施例的液体移除处理的阶段的侧视立视图。
- [0090] 图59-61分别是根据本技术的实施例的头部组件的等轴视图、前视图和底视图。
- [0091] 图62是定位在显微镜载片上方的液体移除装置的局部横截面侧视图。
- [0092] 图63是从载片抽吸液体的液体移除装置的局部横截面侧视图。
- [0093] 图64A是根据本技术的实施例产生沿显微镜载片定位的气体帘幕的液体移除装置的等轴视图。
- [0094] 图64B是图64A的气体帘幕和载片的俯视平面图。
- [0095] 图65A是使用气体帘幕收集液体的液体移除装置的等轴视图。
- [0096] 图65B是图65A的气体帘幕和载片的俯视平面图。
- [0097] 图66A是在载片的端部处俘获液体的液体移除装置的等轴视图。
- [0098] 图66B是图66A的气体帘幕和载片的俯视平面图。
- [0099] 图67-70是图示根据本技术的实施例移除和分配液体的阶段的侧视立视图。
- [0100] 图71是根据本技术的实施例的带有线性气刀的液体移除装置的等轴视图。
- [0101] 图72是沿载片收集液体的图71的液体移除装置的等轴视图。
- [0102] 图73是移除在载片的角隅处俘获的液体的图71的液体移除装置的等轴视图。
- [0103] 图74是根据本技术的实施例的带有气刀的液体移除装置的底视图,所述气刀具有细长狭槽。
- [0104] 图75是根据本技术的实施例的带有两个气刀的液体移除装置的底视图。
- [0105] 图76是根据本技术的实施例的两个气刀的等轴视图。
- [0106] 图77和78是在显微镜载片上俘获液体的两个气刀的侧视立视图。
- [0107] 图79是根据本技术的实施例配置的染色器的等轴视图。
- [0108] 图80是沿图79中的线80-80截取的横截面侧视立视图,其示出染色器的内部环境。
- [0109] 图81和82分别是沿图80中的线81-81和82-82截取的横截面平面视图。
- [0110] 图83是图示根据本技术的实施例的用于操作图79-82中所示的染色器的方法的流程图。
- [0111] 图84和85分别是在对应于图83中所示的流程图的方法的期间在内部环境内,相对于时间的平均温度和平均气流速度的绘图。
- [0112] 图86是图示对应于图83中所示的流程图的的方法的一部分的流程图,在该部分期间,在内部环境内处理由载片载体承载的载片上的标本。
- [0113] 图87和88分别是在对应于图86中所示的流程图的的方法的期间,在内部环境内,相对于时间的平均温度和平均气流速度的绘图。
- [0114] 图89是根据本技术的一个实施例的液体供应部的透视图。
- [0115] 图90是根据本技术的一个实施例的容器的等轴分解视图。
- [0116] 图91是图90的容器的局部横截面侧视立视图。
- [0117] 图92是根据本技术的一个实施例的废料容器的等轴视图。
- [0118] 图93是图92的废料容器的传感器的横截面侧视立视图。

具体实施方式

- [0119] 通常期望增加组织处理后的标本的某些属性(例如,染色强度)的一致性和可控

性。处理时间(即,给定组织处理的持续时间)和处理温度(即,进行给定组织处理所处的温度)是影响这些属性中的大部分(如果不是全部)的两个变量。根据本技术的至少一些实施例配置的自动化组织系统包括促进处理时间和/或处理温度的一致性和/或可控性的特征。例如,这些系统中的至少一些包括染色器,所示染色器具有能够精确地执行受控的液体分配和移除操作的处理头部。这些染色器还能够具有能够维持在升高的基准温度下的内部环境。预期根据本技术的实施例配置的这些和其它系统的性能(例如,关于品质和/或多用性)将远远超过常规对应产品的性能。而且,根据本技术的至少一些实施例配置的系统能够包括提供其它期望的增强(诸如减少的处理成本、减少的废料生成和增加的吞吐量)的特征。

[0120] 根据本技术的至少一些实施例选定或制定的处理液体能够不同于对应的常规处理液体。例如,根据本技术的某些实施例选定或制定的处理液体比对应的常规液体更不易挥发。出于这种原因和/或其它原因,这些液体可以良好地适合于在维持在升高的基准温度下的染色器中使用。相比之下,当在这些染色器中使用,对应的常规液体可能往往以不能接受的高速率蒸发。自动化组织系统中处理液体的蒸发总体上是不期望的。而且,根据本技术的实施例选定或制定的处理液体能够比对应的常规处理液体毒性更小。这能够促进处理液体的处置和/或减少或者消除来自在其中使用处理液体的系统的有害烟雾的释放。在至少一些情形中,与根据本技术的实施例配置的自动化组织系统一起使用的一些或全部处理液体具有相对低的一元醇(例如,乙醇)浓度。例如,相比,这些处理液体能够包括比一元醇的体积浓度更大的多元醇(例如,丙二醇)的体积浓度。除了其它优点之外,这能够减少蒸发、增强标本处理的某些方面并且降低处理复杂度。而且,根据本技术的实施例选定或制定的处理液体能够包括提供这些和/或其它期望的增强的其它特征。

[0121] 本技术的若干实施例的具体细节参考图1-93在本文中公开。应当注意,除了本文中所公开的那些实施例,其它实施例也在本技术的范围内。例如,本技术的实施例能够具有与本文中所示出或描述的配置、部件和/或程序不同的配置、部件和/或程序。而且,本领域普通技术人员将理解,本技术的实施例能够具有除了本文中所示出或描述的那些配置、部件和/或程序之外的配置、部件和/或程序,并且这些和其它实施例能够没有本文中所示出或描述的若干配置、部件和/或程序而不偏离本技术。

[0122] 系统架构的选定示例

图1是根据本技术的实施例的自动化载片处理系统2(“系统2”)的立视图。系统2能够包括通达端口3和呈触摸屏5的形式的输入装置。用户能够诸如通过将载片托盘置放到通达端口3内来用载片-承载托盘(“载片托盘”)加载系统。给定载片托盘能够承载分别承载待处理标本的载片。在加载系统之前、期间或者之后,用户使用触摸屏5以选择将在标本上执行的处理(例如,规程、方案等)。系统2然后能够自动地处理标本、将盖片应用于载片,并且将载片托盘返回通达端口3。其后,能够从通达端口3取回有盖片的载片(例如,承载永久地联接到载片的盖片的载片)以便后续分析、病理学解释和/或存档。

[0123] 图2是示出其内部部件中的一些的系统2的侧视立视图。系统2能够包括外壳7和安置在外壳7内的模块(例如,工作站)4、6、8和10。而且在外壳7内,系统2能够包括运输器12、液体供应部14、加压设备16和控制器18。外壳7能够维持大体无污染的内部环境,和/或帮助维持适合于操作模块4、6、8、10中的一者或多者的期望的内部温度。保持标本-支承载片的载片托盘能够由运输器12在模块4、6、8、10之间运送,以干燥标本、染色标本和将盖片应用

于载片。能够在不使用处理液体的共用浴液的情况下在载片上单个地处理标本。以这种方式,能够减少或避免交叉污染、处理液体的携带、过多的废料(例如,液体废料)、不一致的处理液体性能以及沉入和浸泡机械的其它缺点。此外,标本的染色强度和/或其它后处理属性能够是高度可控的且能够精确地执行。运输器12和模块4、6、8和10能够在控制器18的控制之下,控制器18能够由用户使用触摸屏5(图1)控制。

[0124] 模块4能够是呈干燥器(“干燥器4”)的形式的加热器设备,模块6能够是染色器(“染色器6”),模块8能够是盖片器(cover slipper,“盖片器8”),且模块10能够是呈固化单元(“固化单元10”)的形式的加热器设备。模块能够以竖直堆叠布置,并且其中干燥器4和固化单元10定位成比染色器6更高。这能够是有用的,例如,因为干燥器4和固化单元10能够生成热量,盖热量能够通过外壳7的顶部释放。染色器6能够连接到射流歧管(fluidics manifold)19,其从液体供应部14供应液体(诸如染色试剂(例如,苏木精试剂)和对比染色试剂(例如,伊红试剂))。射流歧管19能够包括(不限制)一个或多个管线、阀、节流孔(orifice)、传感器、泵、过滤器和/或能够可控地输送液体的其它部件。电子歧管(未示出)能够将模块通信地联接到控制器18,以向模块的部件及其部件提供功率且对模块的部件及其部件进行控制。在一个实施例中,各个模块分别通过共同的接口和插头连接到射流歧管19和电气歧管。通过使用共同的接口和插头提供的能够互换性能够使得迅速且简单地增加和移除模块,从而促进系统重新配置、维护和/或修复成为可能。

[0125] 运输器12能够以高效方式机器人式地使载片托盘从模块运动到模块,以便提高系统吞吐量。运输器12能够包括(没有限制)一个或多个升降器(例如,轨道和滑架组件)、机器人臂、马达(例如,步进马达、驱动马达等)、托盘接口或保持器(例如,叉、夹具等)和/或传感器,以及用于提供运动的其它部件。在至少一些实施例中,运输器12包括升降器和插入件(例如,X-Y往复式工作台),以作用为X-Y-Z运输机构(例如,X-左至右;Y-前至后;Z-上和下)。传感器(未示出)能够邻近运输器12置放以检测运输器12的位置,且用于在感测位置使运输器12转位(index),以提供精确的载片-托盘定位。

[0126] 传感器能够位于贯穿系统2的各种位置处,包括在运输器12上、在模块内,以及在载片托盘上。在一些实施例中,能够使用传感器(包括但不限于,应变计、加速计、接触传感器、光学传感器或能够感测特定事件的其它感测装置)来检测碰撞、撞击或系统2内的其它事件。传感器能够输出由控制器18接收的一个或多个信号,控制器18能够确定给定事件是否要求用户通知或其它动作。例如,如果检测到意外的载片托盘撞击,则控制器18能够警告用户打开外壳7,以视觉地检查托盘,从而确定载片是否适当地定位在托盘上。传感器能够安装于外壳7的顶板(ceiling)13,以帮助防止顶板13和载片托盘和/或载片之间的接触。

[0127] 带有竖直地间隔分开的搁架24(标识出一个)的保持站23能够定位成邻近运输器12且在其前方。最上方的搁架24能够定位在干燥器4之下,且最下方的搁架能够定位在通达端口3之上。运输器12能够机器人式地使载片托盘从搁架24运动到干燥器4,以干燥湿的生物标本、烘烤载片上的生物标本,或以其它方式热处理标本-支承载片。在一些实施例中,干燥器4对流加热标本-支承载片,同时将载片保持在便于干燥的取向。能够使用高对流流动速率来提供标本-支承载片的实质上均匀的加热,以减少(例如,最小化)穿过标本和/或载片的温度差异(其由于例如标本和/或载片在载片托盘中的相应位置而引起)。

[0128] 控制器18能够是实验室信息管理系统的一部分,其能够例如连接到额外的自动化

染色系统。控制器18能够包括(但不限于)一个或多个包括任意数量的微处理器的印刷电路板,所述微处理器控制例如处理液体到模块的供应和模块操作。额外地或替代地,印刷电路板、微处理器、电源、存储器和读取器(例如,标记读取器)能够是各个模块的部分,且与控制器18或其它控制器(诸如远程控制器)通信。控制器18能够指挥系统部件,且能够大体上包括(但不限于)一个或多个中央处理单元、处理装置、微处理器、数字信号处理器(DSP)、专用集成电路(ASIC)、读取器等。为了储存信息,控制器18能够包括(但不限于)一个或多个储存元件21(以虚线图示),诸如易失性存储器、非易失性存储器、只读存储器(ROM)、随机存取存储器(RAM)等。所储存的信息能够包括加热程序、染色程序、固化程序、加盖片程序、优化程序、标本-处理程序(例如,任意的用户限定的操作组和/或预定的操作组)、校准程序、转位程序、清洗/灌注程序或者其它合适的可执行程序。标本-处理程序能够包括方案或规程,其能够基于用户偏好(诸如病理学偏好)选定。能够执行优化程序以优化性能(例如,增强加热、减少过量的处理-液体消耗、增加生产率、增强处理一致性等)。能够通过确定例如最优安排来优化系统处理,以(1)提高处理速度,(2)减少干燥器4和/或固化单元10中的加热周期的时间,(3)提高吞吐量(例如,增加在特定时间长度中处理的载片的数量),(4)改善染色一致性和/或品质,和/或(5)减少液体废料。

[0129] 液体供应部14能够包括用于保持供应容器27(标识出一个)的狭槽,且能够包括容器识别器,诸如带有RFID天线的识别器,其能够读取与供应容器27相关联的RFID标签。供应容器27能够包括(但不限于)一个或多个人类可读的标记、机械可读的标记(例如,由系统2读取的条码)或其它类型的标记。例如,供应容器27能够包括编码有关于具体处理液体的信息的RFID标签(例如,容器内容物信息、制造日期、失效日期等)。结合图90和91讨论了容器的一个示例,且结合图89讨论了液体供应部的一个示例。液体供应部14还能够包括(但不限于)传感器(例如,压力传感器、温度传感器等)、泵(例如,气动泵)、阀、过滤器、管线和/或例如能够协作以向染色器6供应液体的其它射流部件。

[0130] 加压设备16能够位于液体供应部14下方,且能够包括多个泵、压缩机、真空装置(例如,鼓风机)和/或能够加压流体和/或提供真空(包括部分真空)的其它装置。加压的空气能够被输送到例如染色器6的气刀,且染色器6的液体移除装置能够使用真空水平的压力。

[0131] 液体废料能够被输送通过管线且输送至废料容器32、34内。该废料能够从多种源在系统2内生成。例如,能够将在载片托盘中收集的液体废料移除且发送到废料容器32、34。周期性地移除该液体废料能够有用于在操纵期间保持废料不从载片托盘溢出。在干燥器4中,载片托盘可以收集安装媒介(例如,水),其能够从载片托盘吸出且泵送到废料容器32、34中的一者。在染色器6中,载片托盘能够收集从载片跌落的处理液体,以及无意地从分配设备的喷嘴滴落的液体。在盖片器8中,载片托盘能够收集用于将盖片应用于载片的盖片液体。安装媒介、处理液体、盖片液体和任意其它收集的废料液体都能够被泵送到废料容器32、34。能够打开外壳7的门35(图1)以通达且排空废料容器32、34。

[0132] 在操作中,能够经由通达端口3将载片托盘加载到系统2内。现在参考图2,运输器12能够从通达端口3取回载片托盘,且将载片托盘运输到期望的位置。系统2能够根据任意的用户限定的操作组、预定的操作组或其它操作组单个地处理特定标本-支承载片和/或载片托盘。能够将载片托盘运输到询问站,在那里由检测器(例如,光学传感器、摄像机等)分

析托盘中的载片。然后可以使载片托盘运动到干燥器4,在那里,将标本干燥和/或粘附到载片。在一些处理中,干燥器4能够通过遍及载片的表面熔化和散布石蜡来帮助从石蜡-嵌入的标本移除石蜡。所得的石蜡薄层(一旦遍布载片就具有更大的表面积)可以由在染色器6内应用于载片的脱蜡液体更加容易地移除。一旦标本和/或载片已至少部分干燥,就能够使载片托盘运动到染色器6中的一个,在该处处理生物标本。染色器6能够通过单个地将新鲜液体应用于标本来执行脱蜡、染色、调节(例如,溶剂交换)和其它标本处理操作。这能够促进对标本的后处理特性的控制。染色器6能够可控地将新鲜处理液体分配至载片上,而不会飞溅到邻近的载片上,并且能够从载片可控地移除处理液体。受控的分配/移除能够用于有效地处理标本,同时还通过例如最小化或以其它方式限制由载片托盘收集的液体废料的体积而减少液体废料的体积。图示的系统2包括三个染色器6,其分别提供三个载片托盘的平行处理以提高系统吞吐量,而且能够使用更大或更小数量的染色器以基于染色器6的操作防止系统吞吐量的不适当限制。

[0133] 如在本文中使用的,术语“试剂”和“处理液体”指的是在标本处理操作中使用的涉及将液体或液体组分添加到载片的任意液体或液体组分。试剂和处理液体的示例包括溶液、乳浊液、悬浮液和溶剂(纯物质或者其混合物)。这些和其它示例能够是含水的或非水的。进一步的示例包括抗体的溶液或悬浮液、核酸探针的溶液或悬浮液,以及染料或染色分子的溶液或悬浮液(例如,H&E染色溶液、Pap染色溶液等)。更进一步的示例包括用于使石蜡-嵌入的生物标本脱蜡的溶剂和/或溶液、水性清洁剂溶液和烃(例如,烷烃、异烷烃和诸如二甲苯的芳香族化合物)。更进一步的示例包括用于使生物标本脱水或再水化的溶剂(和其混合物)。染色器6能够从容器27接收广泛范围的试剂和处理液体。

[0134] 在本文中使用的术语“染色”总体上涉及检测和/或区别生物标本中的具体分子(诸如脂质、蛋白质或核酸)或具体结构(诸如正常或恶性细胞、细胞溶质、细胞核、高尔基体或细胞骨架)的存在、位置、和/或量(诸如浓度)的生物标本的任意处理。例如,染色能够提供生物标本的具体分子或具体细胞结构和环绕部分之间的对比,且染色的强度能够提供标本中具体分子的量的测量。染色能够用于辅助不仅用明场显微镜,而且还用其它观察工具(诸如相差显微镜、电子显微镜和荧光显微镜)观察分子、细胞结构和组织。由系统2执行的一些染色能够用于使细胞的轮廓可视化。由系统2执行的其它染色可以依赖于在没有或相对小地染色其它细胞组分的情况下被染色的某些细胞组分(诸如分子或结构)。由系统2执行的染色方法的类型的示例包括(但不限于)组织化学方法、免疫组织化学方法和基于分子之间的反应(包括非共价键合相互作用)的其它方法,诸如核酸分子之间的杂交反应。具体染色方法包括(但不限于)初步染色方法(例如,H&E染色、Pap染色等)、酶联免疫组织化学方法和原位RNA和DNA杂交方法,诸如荧光原位杂交(FISH)。

[0135] 在处理标本之后,运输器12能够将载片托盘从染色器6运输到盖片器8。盖片器8能够将溶剂应用到载片,且能够用预先应用的粘合剂将盖片置放到载片上。在一些实施例中,载片托盘将多个载片保持在例如实质上水平的位置中,且盖片被单个地添加到载片。在一个实施例中,盖片器8实质上如美国专利申请公布No. 2004/0092024A1或美国专利No. 7,468,161中描述的那样,这些文献通过引用全部并入本文中。能够实施美国专利申请公布No. 2004/0092024A1或美国专利No. 7,468,161中所描述的盖片及其操作,以通过例如检测破碎的盖片、促进单个盖片拾取、增加盖片置放精度和/或提高系统吞吐量来增强盖片操

纵。

[0136] 一旦将盖片置放到载片上,运输器12就能够将载片托盘从盖片器8运输到固化单元10,在那里,盖片固化于载片上(至少部分地),且如果托盘具有收集的液体,则托盘本身被干燥(至少部分地)。在固化期间,载片能够保持在实质上水平的位置,以使盖片和载片的表面区域暴露于对流流动。这可以促进粘合剂的迅速和有效的固化。即使未完全移除给定盖片下方的盖片溶剂,也能够盖片周围形成粘合剂的外皮,这在由例如诸如病理学家的护理人员进行的后续操纵期间将盖片保持在恰当位置。在其它实施例中,固化单元10能够包括一个或多个辐射加热器或传导加热器,以及对流加热器和辐射或传导加热器的组合。一旦载片被加上盖片,就能够使载片托盘从固化单元10运动返回通达端口3以便取回。

[0137] 系统2能够具有相对于彼此以任意合适的关系布置的任意数量的模块。在图示实施例中,三个染色器6和固化单元10定位成在竖直堆叠中直接在彼此的上方和下方。额外地或替代地,模块能够并排布置在水平配置中(例如,干燥器4定位成紧接着固化单元10)。模块还能够以倾斜的竖直堆叠布置,并且其中工作站在倾斜堆叠中在任意中间水平处并排布置。能够包括在所公开的自动化载片处理系统中的模块的示例包括(但不限于)加热器设备(例如,对流或辐射加热器)、读取器(例如,编码读取器)、染色器模块、盖片器模块和组合模块(诸如组合的干燥器和脱蜡器、组合的脱蜡器/染色器、组合的脱蜡器/染色器/溶剂交换器)和能够在单个工作站中执行一个或多个载片处理操作(诸如,两个或更多个)的其它类型的工作站(包括在美国专利No. 7,468,161中公开的工作站)。示例加热器设备结合图3-14讨论,且示例染色器结合图15-88讨论。能够将额外模块添加到自动化载片处理系统2,以提供任意数量的功能,以便在正常操作期间在人类介入最小或没有人类介入的情况下自动处理标本。

[0138] 载片托盘可以具有任意合适的形状,且保持在给定载片托盘中的载片能够以任意合适的方式布置,以保持任意合适数量的载片,例如,5个或者更多个载片、10个或者更多个载片、20个或者更多个载片,或30个或者更多个载片。具有不同形状和保持能力的载片托盘的若干示例在美国专利No. 7,468,161中公开,其全文通过引用并入本文中。在一些实施例中,载片托盘是大体上矩形的托盘,其配置成保持两排载片,这两排载片并排保持在载片托盘的中央长轴的两侧上,使得载片的长维度安置成从托盘的长中央轴线向外。矩形托盘能够具有底部和侧壁,其限定用于液体收集的贮存器。在其它实施例中,载片托盘是圆形载片托盘,其配置成将载片保持在径向位置中,其中载片的长维度(或纵轴线)安置成从托盘的外部边缘朝向托盘的中心向内。在更多其它实施例中,托盘能够是大体上方形的盘,其配置成将载片保持在两排或三排中。能够基于载片的尺寸、模块的尺寸和/或运输器12的配置选定载片托盘的配置。

[0139] 载片托盘能够以间隔分开的布置将标本载片保持在实质上水平的位置中。将全部载片保持成分离并且在基本上相同的平面中(例如,染色期间的水平平面)能够限制或防止在例如干燥、脱蜡、染色、洗涤和溶剂交换和涉及将液体分配到载片表面上的其它动作期间载片的交叉污染。尽管在本文中使用的术语“载片托盘”或“托盘”以便容易提及承载载片的物件,但是除非上下文清楚地作出其它指示,否则也能够使用能够保持载片阵列的其它载片载体。系统2能够与具有但不限于载片固持器(例如,夹具、吸盘等)、载片间隙器(standoff)、用于从托盘移除液体的抽吸装置(例如,管、喷嘴等),或者用于保持、操纵或以

其它方式处理载片的其它特征的多种载片载体一起使用。

[0140] 术语“载片”涉及具有任意合适尺寸的任意基底(例如,全部地或部分地由玻璃、石英、塑料、硅等制成的基底),其中生物标本置放在该基底上以便分析,并且更具体地涉及“显微镜载片”,诸如标准3英寸乘1英寸的显微镜载片,或标准75 mm乘25 mm的显微镜载片。能够置放在载片上的生物标本的示例包括但不限于细胞学涂片、薄组织区段(诸如来自活体组织检查)和生物标本阵列,例如组织阵列、DNA阵列、RNA阵列、蛋白质阵列或其任意组合。因此,在一个实施例中,组织区段、DNA样本、RNA样本和/或蛋白质置放在载片上特定位置处。

[0141] 术语“生物标本”涉及任意标本(例如,样本),包括生物分子(例如,蛋白质、肽、核酸、脂质、碳水化合物和其组合),其从包括病毒的任意有机体获得(或包括包括病毒的任意有机体)。生物标本能够包括组织样本(例如,组织区段)、细胞样本(例如,细胞学涂片,诸如由显微解剖获得的Pap涂片或血液涂片或细胞的样本)、整个有机体的样本(例如,酵母、细菌等的样本),或者细胞碎片、细胞片段或细胞器(诸如通过由离心作用或其它方式裂解细胞和分离其组分所获得的那些)。生物标本的其它示例包括(但不限于)血液、血清、尿液、精液、粪便、脑脊液、间质流体、黏液、泪液、汗液、脓液、活检组织(例如,通过手术活检或穿刺活检获得)、乳头抽吸液、乳汁、阴道分泌物、唾液、拭子(例如,口腔拭子)或者包含源于以上示例的生物分子的任意材料。

[0142] 干燥和固化烤箱及相关联的方法的选定示例

图3是根据本技术的实施例配置的在关闭配置中保持载片载体1200的呈干燥器设备1100(“设备1100”)的形式的加热器设备的横截面透视图。总体地,设备1100能够加热气体流,其变成热的湍流气体流,以便促进穿过该流的大体上均匀的热量分布。湍流气体流能够转变成层流气体流,其流动穿过由载片载体1200承载的标本-支承载片S(标识出一个)且加热该载片S。标本-支承载片S能够竖直取向以促进液体(诸如残留的安装媒介(例如,水))从载片S排出。被引导向上的层流气体流能够流动穿过标本,以抑制、限制或实质上防止由于例如在干燥标本时的重力所引起的标本相对于载片S的向下运动。

[0143] 设备1100能够包括外壳1122、鼓风机1110和加热器1116。外壳1122能够具有一个或多个壁1119和门组件1101,其限定内部空间1123。内部空间1123能够是腔室,其由隔膜1112分成后腔室1142和载体-接收或前腔室1140(“前腔室1140”),它们流体连接以在外壳1122内形成流通环路1121。前腔室1140的横截面面积(即,大体上垂直于气体流的方向的面积)能够小于后腔室1142的横截面面积,使得相对高速的流动在载片S上行进,同时相对低速的流动沿后腔室1142行进。门组件1101能够使载片载体1200运动进入前腔室1140内的竖直取向的位置内,以对流加热标本-支承载片S。鼓风机1110能够包括(但不限于)一个或多个风扇、泵或适合于强迫流动对流的其它加压装置。在一些实施例中,鼓风机1110沿流通环路1121定位,且配置成朝向加热器1116引导气体流。

[0144] 加热器1116能够配置成升高沿流通环路1121流动的气体的平均温度。当气体沿加热器1116流动时,加热器1116能够向气体流传递热能,且能够与上排载片(由隔膜1112分离)相对地定位在后腔室1142内,以改善上排载片S的加热。加热器1116的这种定位能够补偿由下排载片上的液体的蒸发所引起的通过上排载片上方的气体的温度的可能减小。在一些实施例中,加热器1116能够包括(但不限于)一个或多个电阻加热器元件和一个或多个传

热元件(例如,翅片、管等。)。在其它实施例中,加热器1116能够包括电阻加热器和非电阻加热器两者,诸如珀尔帖(Peltier)装置。

[0145] 设备1100能够包括配置成改变沿流通环路1121的各种部分的气体流的特性的流动调改器。例如,如图3中所示,设备1100能够包括定位在加热器1116下游的呈湍流促进器1118的形式的流动调改器。湍流促进器1118能够包括一个或多个挡板、穿孔板、肋部、隆起、凹槽和/或配置成形成涡流、漩涡或其它大体上湍流或混乱状态的气体运动的任意结构。如在本文中使用的,“湍流”涉及具有大于4,000的雷诺数的气体流。举例来说,在沿垂直于流动方向的横截面区域的实质上多数(例如,至少90%、95%或98%)的湍流部分1143中的气体流的多数能够具有大于4,000的雷诺数。在一些实施例中,湍流促进器1118在隔膜1112和后壁1119之间延伸,且横跨后腔室1142。在其它实施例中,湍流促进器1118能够沿外壳1122的内部表面1151和/或隔膜1112的表面定位,且延伸进入流通环路1121内,但是不必须横跨流通环路1121。由湍流促进器1118形成的湍流气体流能够诱发沿后腔室1142的湍流部分1143的气体的混合,因此通过例如使在流通环路1121内的传热效率加倍或变成三倍来改善传热效率。在一些实施例中,湍流促进器1118配置成产生足够的湍流,使得离开湍流部分1143的气体流具有横穿该流的实质上均匀的温度(即,沿垂直于流动方向的方向的实质上均匀的温度)。在其它实施例中,流动调改器能够具有其它配置,以例如促进气体流的混合。

[0146] 额外地,设备1100能够包括呈定位在湍流部分1143下游的层流促进器1114的形式的流动调改器。层流促进器1114能够包括一个或多个引导导叶、锥形通道、拱形表面和/或配置成形成实质上层流的气体流的任意结构。如在本文中使用的,“层流”或“实质上层流”涉及具有小于2,100的雷诺数的气体流。流通环路1121能够具有一个或多个层流部分1156。在一些实施例中,沿垂直于流动方向的横截面区域的多数(例如,至少60%)的气体流的多数具有小于2,100的雷诺数。例如,包含层流促进器1114(例如,在湍流部分1143和前腔室1140之间)的流通环路1121的部分能够是层流部分。而且,前腔室1140的至少一部分(例如,载片S的标本-支承面和隔膜1112之间)能够是层流部分。在一些实施例中,设备1100能够在湍流和/或层流部分的至少一部分中具有过渡气体流(例如,具有在2,100和4,000之间的雷诺数的气体流)。

[0147] 如图3中所示,层流促进器1114能够定位在流通环路1121中的弯曲部1153处,以将加热的气体从湍流部分1143引导至前腔室1140。在一些实施例中,层流促进器1114能够是多个间隔分开的拱形构件1145a、1145b、1145c,其能够减少弯曲部1153周围的压头损失。一旦处于拱形构件1145a-1145c的下游,气体就能够沿载片S的长度向上流动(例如,实质上平行于载片S(标识出一个)的纵向轴线As),以例如蒸发载片S上的液体、热处理标本(例如,在标本中熔融蜡)和/或干燥标本(如下文中参考图6A-7更详细地讨论的)。在其它实施例中,层流促进器1114能够沿流通环路1121(诸如沿流通环路1121的相对笔直区段)定位在任何位置。

[0148] 在一些实施例中,层流促进器1114还能够使气体流加速,以产生相对高速的层流并且增加对流加热的速率和/或蒸发速率。例如,在具体实施例中,拱形构件1145a-1145c能够限定通道1147(标识出一个),其沿下游方向缩窄。当气体流动通过通道1147时,能够使流动加速以产生高速流动。在一些实施例中,前腔室1140中的流动速度与后腔室1142中的流动速度之比等于或大于2、3、4、5或6。能够基于期望的标本加热速率、蒸发速率等选定该比。

[0149] 一个示例性干燥过程在下文参考图4A-9讨论。总体地,能够使载片载体1200运动到加载位置,同时载片载体1200保持载片S。载片载体1200机器人式地从加载位置运动到处理位置,以使载片载体1200运动进入流通环路1121内。处理位置能够相对于加载位置成角度,以促进标本的干燥。在载片载体1200被保持在处理位置时,标本-支承显微镜载片S被加热。干燥处理的细节在下文中讨论。

[0150] 图4A是载片载体1200(示意性地示出)已由运输器12(示意性地示出)置放在门组件1101上之前,处于打开配置中的设备1100的侧视图,且图4B是门组件1101的放大的俯视透视图。一起参考图3-4B,门组件1101能够安置在设备1100的前部分1103(图4A和4B),且能够包括门1102、致动装置1108和运动学底座1104。门1102能够在关闭配置(例如,图3)和打开配置(例如,图4A-4B)之间运动。门1102能够具有:内部表面1130,当门1102处于关闭配置时,其面向外壳1122的内部部分(在流通环路1121内);和外部表面1132(图4A),当门1102处于关闭配置时其面向外。门1102能够经由致动装置1108在关闭配置和打开配置之间自动地运动。如果设备1100关机(例如,在停电事故期间),用户能够手动打开门1102,以取回设备1100中的任意载片载体。

[0151] 致动装置1108能够将门1102枢转地联接到外壳1122。在一些实施例中,致动装置1108包括底座1111、驱动装置1113(图4B)和能够旋转的臂1107(图4A)。底座1111连接到外壳1122,使得驱动装置1113能够使臂1107(图4A)围绕底座1111的销1109旋转。驱动装置1113能够包括例如一个或多个驱动马达、步进马达或能够使臂1107旋转的其它装置。能够基于期望的门1102的运动选定致动装置1108的配置。

[0152] 运动学底座1104能够联接到门1102,且能够包括支撑件1106(标识出一个),其配置成在包括水平位置和竖直取向的位置(例如,如图3中所示)的广泛范围的位置处保持和稳定载片载体1200。运动学底座1104还能够包括一个或多个运动学底座传感器1105,其配置成检测载片载体1200的存在和/或位置。在一些实施例中,(多个)传感器1105能够检测载片载体1200的存在和/或位置,且还帮助抑制或限制载片载体1200的运动。例如,(多个)传感器1105能够是能够经由磁性力检测载片载体1200的存在/位置的磁性传感器。磁性力能够帮助防止载片载体1200相对于运动学底座1104滑动。根据需要或期望,也能够使用其它类型的底座来保持载片载体1200。

[0153] 现在参考图4A,当门1102处于打开配置时,门1120能够是实质上水平的,且配置成从运输器12接收载片载体1200。关于门组件1101,术语“实质上水平”总体上指的是在水平的大约 ± 2 度内的角度,例如,在水平的大约 ± 1 度内(诸如在水平的大约 ± 0.8 度内)。当门1102实质上水平时,其能够具有一定取向,使得门1102的内部表面1130和外部表面1132大体上分别面向上和下。

[0154] 一旦运输器12将载片载体1200输送到设备1100附近,运输器12就能够将载片载体1200置放到运动学底座1104上。此时,运输器12和运动学底座1104两者均能够与载片载体1200接合。如果需要,运输器12能够基于从运动学底座传感器1105和/或运输器传感器(未示出)所接收的信号相对于门1102和/或运动学底座1104重新定位载片载体1200。一旦实现期望的定位,运输器12就将载片载体1200让与(relinquish)门组件1101,如图5中所示。

[0155] 现在参考图5,处于打开配置中的门1102能够支撑处于实质上水平位置的载片载体1200,使得载片(集体称为“S”)的最大表面大体上面向上和下。在图示实施例中,载片载体

1200示出为包括载片S(标识出一个)的第一排1201和载片S(标识出一个)的第二排1203。然而,在其它实施例中,载片载体1200能够包含多于两排或少于两排(例如,单排、三排等),和/或每一排能够包括任意数量的载片(例如,一个、五个、十个、十二个等)。

[0156] 图6A是在承载载片载体1200的门1102已向上旋转到竖直取向的、关闭配置之后,设备1100的横截面侧视图。图6B是保持载片载体1200的门组件1101的一部分的放大的横截面侧视图。一起参考图6A-6B,载片载体1200围封在外壳1122内,且将载片S保持在流通环路1121的前腔室1140内。鼓风机1110推动气体(例如,空气或其它合适的气体)越过加热器1116上方、通过湍流促进器1118和/或越过其上方、通过层流促进器1114和/或越过其上方,以及沿载片S的标本-承载面向上,以对流加热载片S上的外来(extraneous)液体和/或由载片S承载的标本。一旦气体离开前腔室1140,鼓风机1110就能够使气体重新流通。在图示实施例中,气体流以大体上逆时针方向运动通过流通环路1121。然而,在其它实施例中,气体流能够沿顺时针方向。穿过载片S的流动速率能够是大体上均匀的,且能够在1.8 m/s和2.9 m/s之间(例如,2.8 m/s)。因为层流气体流能够行进穿过标本而不将标本推离载片S,所以能够使用相对高的流动速率。如果流动速率过低,则外来液体能够保持在载片上,从而允许标本迁移(例如,迁移等于或大于2 mm的距离)且可能地染色。如果流动速率过高,则气体流能够引起标本迁移(例如,气体能够将标本推动到载片上方等于或大于2 mm的距离),或者在一些情况中,损坏标本。鼓风机1110能够选择性地增加或降低流动速率以实现目标处理(例如,蒸发速率、排出速率等),同时限制或防止标本迁移和/或损坏。

[0157] 如所讨论的那样,标本和/或载片的干燥通过使用加热器1116和鼓风机1110由对流加热实现。总体地,流通环路1121内的气体流的温度能够维持在期望的处理温度范围(诸如大约65°C到大约80°C(例如,大约72-73°C)的范围)内。因而,在干燥处理期间,载片S和/或标本被均匀地加热,使得在干燥处理期间的任意时刻,各个载片S的温度在另一个(包括处于实质上相同温度下的载片的空集、全集或子集)的温度的5°C内。获得适当的温度能够是有利的,因为例如,如果温度不足够低,则载片和/或标本在用于干燥处理的分拨时间内就可能不被干燥。而且,输送具有大于65°C的平均温度的加热气体流允许在任意蜡或与标本相关联的其它材料内和/或下方的液体蒸发。

[0158] 现在参考图6B,载片载体1200能够竖直取向,使得载片载体1200的轴线A和/或相应载片S的纵向轴线 A_s (标识出一个)相对于水平平面H以角度 θ 取向。如本文中使用的,“竖直取向”能够涉及倾斜/成角度位置和实质上竖直位置两者。如本文中使用的,“倾斜”或“成角度”位置涉及载片载体1200和/或载片S的取向,其中,载片载体1200和/或载片S的纵向轴线 A_s (标识出一个)以角度 θ 定位,角度 θ 在70度和90度之间(例如,在77度和84度之间、80度、90度等)。如本文中使用的,术语“实质上竖直”涉及载片载体1200和/或载片S的取向,其中,载片载体1200和/或载片S的纵向轴线 A_s 以角度 θ 定位,角度 θ 在90度的大约 ± 2 度内(包括90度),例如,在90度的大约 ± 1 度内(诸如在90度的大约 ± 0.8 度内)。在任一位置处,载片的第一排1201均定位成在载片的第二排1203的竖直上方,使得每个载片S的第一端(1201a、1205a)在相同载片S的第二端(1201b、1205b)的竖直上方。竖直取向的载片载体1200和/或载片S使重力作用发挥杠杆效果(leverage),以将外来液体拖离载片S,由此加快干燥时间。相应地,相比于常规的水平载片干燥方法,本技术的方法更快速且更有效。例如,干燥时间(即,当门1102接收载片载体1200到当运输器12移除载片载体1200之间的时

间)能够在2分钟和8分钟之间(例如,3分钟、4分钟、4.5分钟、5分钟等)。例如,在一个实施例中,干燥时间能够是4分钟52秒。

[0159] 如上文所讨论的,在干燥期间将载片载体1200和/或载片S置放在竖直取向的位置处利用重力有效地使载片S的安装表面上的独立液体排出。然而,这种位置还提升了在第一排或上排1201中的标本的一部分掉落并污染第二排或下排1203中的载片S的可能性。这种交叉污染能够妨碍标本的后续分析。相应地,能够调整载片载体1200的位置和配置,以增加干燥效率,同时避免或者限制载片S的交叉污染。例如,图6B示出处于倾斜位置的载片载体1200和载片S。载片S的标记端能够低于其非标记端,使得如果标本沿载片的安装表面滑动,则标记(例如,粘性条码标记)能够抑制或限制标本的迁移。因此,标记能够用作为将标本保持在载片上的物理屏障。在图示实施例中,载片载体1200包括一个或多个间隙器1202,其使载片S与载片载体1200的表面1204分离,且上载片S和下载片S彼此水平地间隔分开。因而,从上排1201(示意性地绘制为“D”)滴落的液体和/或标本能够直接向下落到载片载体1200的倾斜表面1204上,从而避免下载片S的交叉污染。相比之下,图7示出处于实质上竖直位置的载片载体1200和载片S。此处,载片载体1200包括在载片S的相邻排之间的一个或多个屏障1602。当重力将液体拖离标本和/或载片S时,液体D能够由(多个)屏障1602捕获,由此防止下载片S的交叉污染。能够调改图3-6的设备1100以将载片载体1200保持在图7中所示的这种竖直取向中。

[0160] 再次参考图6A和6B,环境空气能够经由开口1606进入流通环路1121,以补偿由于湿的标本-支撑载片S的液体的蒸发所导致的外壳1122内增加的湿度。环境空气能够具有相对低的湿度,以帮助限制外壳1122内的湿度水平,且因此限制沿流通环路1121的气体流的湿度。在一些实施例中,外壳1122和/或侧壁1119能够是实质上密封的以保留热,尽管在门1102的打开和关闭期间,必然与外部环境交换气体和热能。该交换允许内部空间1123(图6A)和/或流通环路1121内的相对湿度平衡至适当水平,且防止当引入湿的标本时湿气积聚。

[0161] 一旦干燥周期完成,载片载体1200就向下旋转到实质上水平的位置,如图8中所示。运输器12能够将其本身定位成邻近门1102,且随后从门组件1101移除载片载体1200。在一些实施例中,运输器12能够具有一个或多个延伸部,其突伸进入载片载体1200和门1102的内部表面1130之间的空间内,并且接合载片载体1200的面向下的表面。在该阶段,运输器12和运动学底座1104两者均能够确定与载片载体1200接合。然后运输器12能够从运动学底座1104自动地移除载片载体1200和从设备1100的紧邻处移除载片载体1200。来自运动学底座传感器1105和/或运输器传感器(未示出)的反馈能够帮助引导载片载体移除过程。

[0162] 图9是或者在载片载体1200已被移除且门1102已经关闭之后,或者在门1102打开以从运输器12接收载片载体1200之前,处于关闭配置的设备1100的横截面侧视图。无论如何,当设备1100处于关闭配置且载片载体1200不存在时,加热器1116能够连续地或周期性地生成热,以维持期望的待机温度。相应地,当引入后续载片载体时,对于设备1100,存在更少的滞后时间以恢复到期望的操作温度。

[0163] 在一些实施例中,设备1100能够包括额外特征。例如,在一些实施例中,设备1100能够包括加热器安全特征。例如,设备1100能够包括加热器1116上的热传感器(未示出),其监测加热器1116的温度,且如果加热器1116超过规定温度,则切断通向加热器1116的电源。

额外地,加热器1116本身能够包括开关(例如,机械开关、机电开关等),如果加热器1116超过规定温度,则该开关中断电源电路路径。如果加热器温度返回适当的水平(例如,低于规定温度),则开关能够使电路闭合,由此实现通向加热器1116的电力输送。设备1100能够包括额外特征,以确保稳健的干燥。例如,设备1100能够包括环绕外壳1122和/或壁1119的一个或多个隔热层,以保留热和维持适当的热分布。额外地,设备1100能够包括限制外壳1122中的湿度的一个或多个除湿元件,以增强干燥。

[0164] 图10是根据本技术的实施例处于关闭配置中的呈固化烤箱1800(“烤箱1800”)的形式的加热器设备的另一个实施例的透视图。除了下文中详细讨论的内容,烤箱1800与结合图3-9讨论的设备1100大体上相同。烤箱1800配置成热处理承载盖片的载片,以将盖片固化于载片上,以便保护标本。烤箱1800还能够通过加热载片和/或载片载体且蒸发掉多余的液体(如果存在)来减轻任意“载体杂乱状况”(即,载片和/或载片载体上的独立外来液体)。而且,实质上水平的位置能够有利于帮助维持盖片在载片上的定位或者置放(且同样地避免盖片迁移)。烤箱1800能够包括具有一个或多个壁1819(图13)的外壳1822和门组件1801。门组件1801能够保持载片载体,以将加有盖片的载片保持为实质上水平的取向或者其它合适的取向。门组件1801的致动装置1808能够包括一个或多个轨道、滑架、驱动机构或适合于使门1802在关闭配置(例如,图10)和打开配置(例如,图11)之间竖直地运动的其它部件。

[0165] 一个示例性固化处理在下文参考图11-14讨论。总体地,在载片载体1200保持加有盖片的载片CS时,载片载体1200运动到门组件1801。由门组件1801使载片载体1200机器人式地从第一位置(例如,水平降低位置)运动到第二位置(例如,水平抬升位置),以使载片载体1200运动到流通环路内。在载片载体1200进入流通环路时,加热加有盖片的载片CS。下文讨论烤箱1800和固化处理的细节。

[0166] 图11是载片载体1200(示意性地示出)由运输器12(示意性地示出)置放在门组件1801上之前,处于打开配置的固化烤箱1800的透视图。如图11中所示,门组件1801能够安置在烤箱1800的底部部分1803处,且能够包括门1802和致动装置1808。门1802能够具有面向外壳1822的内部部分的内部表面1830和面向外的外部表面1832。在一些实施例中,包括图示实施例,运动学底座1804由门1802承载,且能够包括竖直取向的支撑件1805(标识出一个),其配置成保持和稳定载片载体1200。

[0167] 当门1802处于打开配置时,门1802能够是实质上水平的,且配置成从运输器12接收载片载体1200。一旦运输器12将载片载体1200输送到固化烤箱1800附近,运输器12就将载片载体1200置放到运动学底座1804上。此时,运输器12和运动学底座1804两者均能够与载片载体1200接合。一旦实现期望的定位,运输器12就将载片载体1200让与门1802,如图12中所示。

[0168] 图13是承载载片载体1200的门1802已运动到关闭配置之后,固化烤箱1800的横截面侧视图。载片载体1200围封在外壳1822内,使得盖片和载片(一起被称为“加有盖片的载片CS”)暴露于流通环路1821中的层流。在操作中,鼓风机1810推动气体越过加热器1816上方、通过竖直取向的湍流促进器1818和/或越过其上方、通过层流促进器1814和/或越过其上方,以及沿加有盖片的载片CS的标本-承载面,以对流加热和/或固化加有盖片的载片CS。穿过加有盖片的载片CS的流动速率能够是大体上均匀的,且平均能够在5 m/s和7 m/s之间(例如,6 m/s)。如果流动速率过低,则流动速率可能不能在分拨的处理时间内有效地固化

盖片(即,固化由盖片承载的粘合剂/胶合剂),和/或外来液体可能留在载片载体1200和/或加有盖片的载片CS上。不充分的固化和/或干燥能够影响存档能力(即,标本能够直立存储在共用的载片抽屉中而不会粘在一起,染色能够保留且盖片粘附于标本至少10年)。如果流动速率过高,则流动速率能够引起标本或盖片迁移,或者在一些情况中,损坏标本。因此,能够基于期望的固化时间同时限制或防止标本和/或盖片的迁移来选定流动速率。

[0169] 获得适当的固化温度能够是有利的,因为例如,如果温度上升到高于规定阈值,则温度能够影响盖片材料材料性质。例如,在不受理论约束的情况下,相信超过某些温度能够引起盖片深深地嵌入标本内,从而引起盖片在脱色期间保留在标本中,且因此负面地影响再染色。此外,烤箱1800中的温度越高,载片载体1200的温度越高,由于当载片载体1200离开烤箱1800时其必须处于能够接受的操纵温度的事实,因此可能需要“冷却”时段(或者更长的冷却时段)。漫长的冷却时间能够影响吞吐量。而且,维持小于100℃的平均固化温度能够有利于避免烧伤或永久损坏标本和/或载片。如果温度不足够低,则载片和/或标本可能不能在用于固化处理的分拨时间内干燥。在固化处理期间,载片载体1200能够围封或定位在流通环路1821内,使得加有盖片的载片CS被对流加热。因此,相比于常规的水平干燥方法,本技术的方法可以更快速且更有效。例如,固化时间(即,当门1802接收载片载体1200到当运输器12移除载片载体1200之间的时间)能够在2分钟和8分钟之间(例如,3分钟、4分钟、4.5分钟、5分钟等)。例如,在一个实施例中,固化时间能够是4分钟52秒。总体地,流通环路1821内的气体流的平均温度能够在90℃和110℃之间。然而,能够实现其它温度以固化与盖片一起使用的其它类型的粘合剂。

[0170] 一旦固化周期完成,就使载片载体1200下降以便由运输器12移除,如图14中所示。运输器12能够将其本身定位成邻近门1802,且随后从门组件1801移除载片载体1200。在一些实施例中,运输器12能够具有一个或多个延伸部,其突伸到载片载体1200和门1802的内部表面1830之间的空间内,且接合载片载体1200的面向下的表面。在该阶段,运输器12和运动学底座1804两者能够确定与载片载体1200的接合。运输器12能够然后将载片载体1200从门组件1801自动地移除,且运输载片载体1200远离烤箱1800的紧邻处。来自运动学底座传感器和/或运输器传感器(未示出)的反馈能够帮助引导载片载体移除过程。

[0171] 固化烤箱1800能够包括额外特征,以确保稳健的固化。例如,烤箱1800能够包括环绕外壳1822和/或侧壁1819的隔热层,以保留热和维持适当的热分布。外壳1822和/或侧壁1819是实质上密封的,以保留热,尽管在门1802的打开和关闭期间,必然与外部环境交换气体。该交换允许内部空间1823和/或流通环路1821内的相对湿度平衡至适当的水平,且防止当引入湿的标本时湿气积聚。

[0172] 染色器中托盘和载片操纵的选定示例

图15是根据本技术的实施例处于打开配置中的染色器模块2010的等轴视图。染色器模块2010能够包括托盘操纵器2020、外壳2022和分配器设备2024。托盘操纵器2020能够使呈轻便的托盘(未在图15中示出)的形式的载片载体运动通过外壳2022的开口2023,且能够将托盘定位在分配器设备2024的下方。分配器设备2024能够包括四个头部或歧管组件2018a、2018b、2018c、2018d(集体称为“头部组件2018”),其向由托盘承载的标本-支承显微镜载片上提供阀控制的加压液体输送。为了维持高的处理吞吐量,能够在托盘保持定位在染色器模块2010中的同时清洗/灌注头部组件2018。在分配处理中,头部组件2018能够将预定体积

的新鲜液体单个地分配到载片上,且能够从载片移除液体以执行多步骤染色规程。在处理载片之后,托盘操纵器2020能够使托盘运动离开外壳2022。

[0173] 托盘操纵器2020能够包括托盘保持器运输机构2030(“运输机构2030”)和呈运动学底座2040的形式的托盘保持器。运输机构2030能够包括(但不限于)起点标示(home flag)和用于准确地定位运动学底座2040的相对编码器。运动学底座2040能够包括臂2041a、2041b、2041c(集体称为“臂2041”)、支撑件2042a、2042b、2042c(集体称为“支撑件2042”)和传感器2046。在一些实施例中,支撑件2042是连接到臂2041的自由端的底座滚珠(mount ball),以提供多维约束(例如,三维约束)。当支撑件2042与托盘相互联系(interface)时,传感器2046能够检测托盘的存在和/或位置。

[0174] 运输机构2030和运动学底座2040能够最小化或限制托盘的意外运动,这影响载片的上表面和头部组件2018之间的间距。增加间距能够导致液体飞溅,而减少间距可以导致头部组件2018和标本-支承载片之间的物理接触。飞溅能够导致增加的总处理-液体废料和标本的浅染。如果飞溅的液体落在邻近的载片上,则邻近载片上的标本可能不适当地染色。如果托盘经受显著的俯仰运动(例如,围绕图示的X轴线的俯仰运动)和/或横摇运动(例如,围绕图示的Y轴线的横摇运动),则头部组件2018可以接触和打破载片和/或可以移开标本。托盘的意外偏航运动(例如,围绕图示的Z轴线的旋转)能够影响载片的边缘和头部组件2018之间的距离(例如,X轴线距离和Y轴线距离),这能够导致处理液体直接地分配到托盘内。因为期望体积的处理液体不输送到载片上,所以标本能够被浅染。运输机构2030和运动学底座2040能够协作以抑制、限制或实质上消除托盘的意外运动(例如,俯仰运动、横摇运动和/或偏航运动),以抑制、限制或防止以下项中的一者或多者:液体的飞溅、头部组件2018和标本-支承载片之间的物理接触、标本的移开和载片失准。通过将全部(或实质上全部)液体直接分配到载片上,能够有效地使用液体,且贯穿处理托盘能够保持实质上没有液体。因而,由染色器模块2010使用的处理液体的体积能够显著地少于由常规自动化载片染色器使用的液体的体积。

[0175] 图16是在托盘运输器2052(以虚线示意性地示出)已将托盘2050置放到运动学底座2040上之后,染色器模块2010的等轴视图。托盘运输器2052能够基于来自传感器2046(图15)的信号重新定位托盘2050。托盘2050能够以实质上水平的取向保持载片,使得载片的大表面大体上面向上和下。术语“实质上水平”大体上涉及在水平的大约 ± 3 度内的角度,例如,在水平的大约 ± 1 度内(诸如在水平的大约 ± 0.8 度内)。实质上水平还涉及距离水平的小角度的范围,例如,距离水平大约0.1度和1.8度之间的角度,诸如大约0.2度和大约1.2度之间的角度,例如大约0.3度和大约0.8度之间的角度。在具体实施例中,实质上水平载片的上表面相对于假想的水平平面的角度能够沿其短轴线在大约0度和大约3度之间,且相对于假想的水平平面的角度沿其长轴在大约0度和2度之间,并且也是在载片的大表面大体上面向上和下的情况下。图示的托盘2050能够保持二十个载片,但是其示出为仅保持两个载片2053、2054。

[0176] 图17是保持托盘2050的染色器模块2010的底视图。托盘2050能够包括接收特征2092a、2092b、2092c(集体称为“接收特征2092”),其与相应的支撑件2042a、2042b、2042c(图15)相互联系。接收特征2092能够使弯曲的特征、凹部、细长狭槽或接合支撑件2042的其它特征。在一个实施例中,接收特征2092是部分球状表面或拱形凹槽,支撑件2042能够沿其

滑动以提供托盘2050的自调平(self-level),由此贯穿处理保持托盘2050实质上水平。

[0177] 运输机构2030能够包括(但不限于)一个或多个马达2088(例如,驱动马达、步进马达等)和驱动装置2089。驱动装置2089能够包括(但不限于)轨道、滑架、能够延伸的臂、带、链、齿轮机构或其组合,以提供托盘2050沿单个轴线或多个轴线的平移。运输机构2030能够使托盘2050从托盘加载/卸载位置(在图16和17中示出)运动到染色器模块2010的腔室2080(图16)内的处理位置(在图18中示出)。由于载片表面和头部组件2018之间的小间隙,如果载片在托盘2050内失准或者如果托盘2050在运动学底座2040中失准,则干扰是可能的,且这种干扰可以导致关机事件。在染色器模块2010的关机事件中,用户能够手动操纵运输机构2030,以将托盘2050定位在适合于手动取回和/或重新定位托盘2050的能够通达的位置处。

[0178] 图18示出运输机构2030已经将托盘2050定位成总体上在分配器设备2024的下方之后的染色器模块2010。图19是准备好处理载片的分配器设备2024的等轴视图。分配器设备2024和托盘2050能够沿正交方向运动,以相对于头部组件2018的行进路径准确地定位载片。在处理载片之后,能够使分配器设备2024保持静止或运动,同时托盘2050相对于头部组件2018转位。能够处理接下来的四个载片。能够重复该过程直至由托盘2050承载的全部载片均被处理。

[0179] 参考图19和20,分配器驱动机构2128(“驱动机构2128”)能够使分配器设备2024沿Y轴线方向(即,平行于图示的Y轴线的方向)运动。头部组件2018的行进路径能够与沿Y轴线方向延伸的载片的长轴线对齐,使得头部组件2018沿载片的长度掠过。在各种实施例中,驱动机构2128能够包括(但不限于)一个或多个轨道、滑架、能够延伸的臂、齿轮机构或其组合,以提供沿单个轴线的平移。在一些实施例中,包括图示实施例,驱动机构2128包括马达2131和平移器装置2132。平移器装置2132包括轨道2135和能够沿轨道2135运动的滑架2136(图19)。分配器设备2024的框架2108能够承载头部组件2018,且联接到滑架2136。

[0180] 头部组件2018b、2018c能够将液体应用于定位在板2124中的开口2120下方的载片,且头部组件2018d、2018a能够将液体应用于定位在板2124中的开口2122(图20)下方的载片。运输机构2030能够使托盘2050沿X轴线方向(即,如图20中由箭头2123、2125所指示的平行于图示的X轴线的方向)运动,以将载片顺序地定位在头部组件2018下方。托盘2050的单个轴线运动能够促进载片与头部组件2018的横向对齐。图21示出定位在托盘2050上方的头部组件2018c、2018d。图22A是在处理地带2170处定位在载片2160上方的头部组件2018的详细视图。(未示出染色器模块的软管和其它部件以避免使图片中的特征模糊。)头部组件2018能够包括分配器头部2141,阀2143、2145和管线2147。图22B示出使托盘2050运动以将另一个载片定位在处理地带2170处。

[0181] 图23-26是将物质应用于显微镜载片的阶段的视图。总体地,载片能够被顺序地定位在头部组件2018下方且由其个别地处理。结合单个头部组件2018讨论载片处理。然而,多个头部组件2018能够以相似的方式同时地或顺序地处理载片。图23示出在两排中彼此间隔分开的二十个载片。当托盘2050处于实质上水平的取向时,载片的安装区域能够面向上。然而,根据需要或期望,能够以其它布置和不同的取向保持载片。

[0182] 参考图22A和24,头部组件2018准备好在处理地带2170(以虚线图示)处处理载片。每个分送的分配都能够在载片2160(图22A)上的任意标本上方形成相对厚的膜(或洼坑),

以按照期望模式(诸如准静态模式)逐渐形成(incubate)。例如,每个分配都能够形成具有至少部分由表面张力维持的形状的洼坑。在一些实施例中,头部组件2018能够纵长地沿静止载片2160以在大约1英寸/秒到大约15英寸/秒的范围中的速度运动,且加速度能够高达100英寸/秒²。能够使用其它速度来匹配液体流动/阀止时间(valve time)以便分配或自导引(homing)操作。例如,能够使头部组件2018在自导引操作(诸如头部组件2018到起始位置的运动)期间相对缓慢地运动(例如,1英寸/秒到大约2英寸/秒)。在其它实施例中,在载片2160沿X-方向、Y-方向和/或Z-方向运动的同时,头部组件2018能够纵长地沿载片2160运动。例如,能够使载片2160沿X-方向运动,以在分配过程期间周期性地或连续地使载片2160横向地重新定位。

[0183] 图25示出在处理载片2160之后的头部组件2018。头部组件2018然后能够处理定位在处理地带2170处的载片2210,且在处理载片2210之后,能够使托盘2050沿X-方向(由箭头2192指示)运动,以使载片2270、2271运动到处理地带2170。在一些实施例中,托盘运动能够发生在头部组件2018的Y轴线运动已经启动或者完成之后,以使干扰撞击的可能性最小化和/或以提高系统吞吐量。能够使头部组件2018运动到“安全”位置,以提供与托盘2050的路径间隔分开的干扰位置(interference point),其中托盘2050能够以选定的速度运动,以在不损害受控的液体分送的情况下保持处理时间尽可能低。例如,托盘2050能够以在大约5英寸/秒到大约6英寸/秒的范围中的速度运动。根据需要或期望,能够使用其它速度。图22B和26示出准备好处理载片2270的头部组件2018中的一个。洼坑2240示出为分配在载片2160的表面上。头部组件2018中的每一个均能够顺序地处理给定象限(quadrant)内的载片。在一些实施例中,在分配处理期间使托盘2050运动。例如,能够使托盘2050相对于头部组件2018运动,同时头部组件2018分配液体以形成例如之字形洼坑(当从上方观察时)、蜿蜒洼坑或者其它形状的洼坑。托盘2050和头部组件2018的运动能够协调,以产生广泛范围的不同形状的洼坑。

[0184] 图27是在未示出托盘的情况下沿图21的线27-27截取的染色器模块2010的视图。图28是沿图27的线28-28截取的液体收集器2300的横截面视图,以及两个头部组件2018d、2018c的前视图。现在参考图27,液体收集器2300能够是带有间隔分开的贮存器2310a、2310b、2310c、2310d(集体称为“贮存器2310”)的托盘或底盘,所述间隔分开的贮存器定位成分别从头部组件2018a、2018b、2018c、2018d收集液体。除非另有其它指示,否则关于一个贮存器2310的描述同等地应用于其它容器2310。

[0185] 现在参考图28,贮存器2310d能够包括引流器2314和用于将液体引导至引流器2314的有斜度的表面2330。引流器2314能够由一个或多个管线流体联接到废料模块(或废料容器)或其它部件。液体能够连续地或周期性地从贮存器2310d排出。在一些实施例中,贮存器2310d具有圆锥形形状。在其它实施例中,容器2310d具有截头锥形形状,而且贮存器2310d能够具有其它配置。头部组件2018能够将液体直接分配到贮存器2310内,以执行例如清洗/灌注周期。

[0186] 图29A-29B示出根据本技术的实施例的清洗/灌注周期的阶段。总体地,头部组件2018的组能够顺序地将液体直接分配到贮存器2310内。当托盘2050定位成暴露贮存器2310的大约一半时,一对头部组件2018能够将液体分配到暴露的贮存器2310内。能够使托盘2050运动以暴露贮存器2310的另一半。另一对头部组件2018能够将液体分配到那些暴露的

贮存器2310内。在托盘2050定位在染色器模块2010内时,头部组件2018能够顺序地分配液体,以最小化、限制或者避免脱机时间、过多的操纵和/或托盘切换。因而,能够维持高水平的吞吐量,即使在执行大量的清洗/灌注周期的情况下也是如此。此外,能够避免由反复地运输托盘进出染色器模块所引起的运输问题。在清洗过程中,贮存器2310能够收集当泵送液体通过分配器头部2141时所产生的来自头部组件2018的液体流,以清除内部通路的任意空气气泡。在灌注过程中,当用待分配的处理液体过度填充头部组件2018时,贮存器2310能够收集任意过量液体。在执行清洗/灌注处理后,托盘2050能够返回载片处理位置,以将载片定位在头部组件中的每一个的下方。

[0187] 图29A和29B示出处于载片处理位置处的托盘2050。参考图29B,在托盘2050阻挡来自头部组件2018d的一组垂直输送路径2380以及阻挡来自头部组件2018c的一组垂直输送路径2382时,能够将处理液体输送到四个载片上。尽管输送路径2380图示为单条短划线,但是每一个输送路径2380均能够从头部组件2018的一个喷嘴延伸到贮存器2310中的一个。托盘2050能够收集不由载片收集的分配液体。例如,托盘2050能够捕获从载片落下的液体或者从头部组件2018落下的液滴(例如,在使托盘2050运动以使载片转位时落下的液滴)。

[0188] 能够使托盘2050从载片处理位置(图29A和29B)运动到清洗/灌注位置2404(图30A和30B)以便不阻挡输送路径2380。头部组件2018d、2018a(在图30B中,头部组件2018a在头部组件2018d后方)能够沿畅通的输送路径2380输出液体。贮存器2310a(图30A)、2310d能够收集液体。能够使托盘2050从清洗/灌注位置2404(图30A和30B)运动到另一个清洗/灌注位置2410(图31A和31B)以便不阻挡该组垂直输送路径2382。清洗/灌注周期能够由头部组件2018b、2018c执行(在图31B中,头部组件2018b在头部组件2018c后方)。在一些实施例中,沿垂直输送路径2382输送处理液体流。

[0189] 染色器中液体分配的选定示例

图32是根据本技术的实施例的分配器设备3024的等轴视图。分配器设备3024能够提供阀控制的加压液体输送以及头部组件或歧管组件3018a、3018b、3018c、3018d(集体称为“头部组件3018”)的受控运动。液体操纵系统3013能够将液体输送到分配器设备3024,且能够包括(但不限于)液体源3014和液体传送系统3015,其包括管道或其它合适的液体传送元件。控制器3017能够指挥分配器设备3024以在处理地带(即,托盘的标本染色区域)上方分配和分送规程驱动的液体。受控的液体分送能够通过以下方式实现,例如通过带有能够流动的疏水性物质(例如,以在载片的标记区域上形成屏障)的显微镜载片的湿润标记区域、采用特定液体离开速度(例如,非泄漏液体离开速度)、分配特定体积的液体(例如,小于体积上限的体积的液体)、使托盘以目标速度和加速度运动、在适当分配位置沿载片分配,和/或从目标分配高度(例如,适合于最小化或限制液体泼溅、飞溅、弹跳等的高度)分配。

[0190] 在头部组件3018a分配液体的同时,头部组件3018a能够沿实质上平行于由托盘(未示出)保持的载片3020的纵向轴线3021的方向运动。图33是带有液体分配机构3019(“分配器机构3019”)的头部组件3018a的侧视图,其中,液体分配机构3019分配液体3030以形成开口的厚膜(open-thick film),其覆盖位于载片3020的上表面3044上的标本3034。分配器机构3019能够包括分配器头部3141、喷嘴3052、3054的阵列和分配器头部3141内的共用歧管。液体传送系统3015的管线3059能够将液体从液体源3058(例如,分别承载处理液体的多个容器)输送到分配器机构3019。液体流动通过分配器头部3141,且经由喷嘴3052离开。图

33A示出喷嘴3052的平直或非斜向端部,其中液体流动通过该端部。图33的管线3063能够将液体从液体源3062输送到分配器机构3019。液体流动通过分配器头部3141,且经由喷嘴3054离开。在一些实施例中,分配器头部3141具有由两个分开的歧管构成的内部共用歧管,每个内部共用歧管由多种液体共用,以隔离不相容的液体,从而防止不期望的液体相互作用。在一个实施例中,一个歧管为经由喷嘴3052顺序地分配的多达四种相容液体共用,且另一个歧管为经由喷嘴3054顺序地分配的多达四种相容液体共用。

[0191] 图34和35分别是头部组件3018a的等轴和底部视图。除了如另外的其它指示之外,关于喷嘴3052的阵列的描述同等地应用于喷嘴3054的阵列。参考图35,喷嘴3052的阵列能够是沿载片3020(以虚线图示)相对于标本位置横宽地(载片边缘到载片边缘)跨度的排,使得喷嘴3052的阵列与显微镜载片3020的宽度W大体上对齐。喷嘴3052能够沿大体上平行于载片宽度W的方向(由箭头3060指示)均匀地或非均匀地间隔分开。由间距和载片宽度W的方向限定的角度(如果有)能够小于大约5度、3度或2度。喷嘴3052的阵列的长度L能够小于载片宽度W,使得全部液体流被引导朝向载片3020的上表面3044。在一些实施例中,阵列长度L是载片宽度W的大约70%、80%、90%或95%。然而,能够使用其它阵列长度以朝向载片3020的内部区引导液体流,从而保持液体与载片3020的边缘间隔分开。如果所分配的液体到达接近载片3020的边缘的位置(例如,距载片3020的边缘达到大约0.05英寸),则表面张力能够帮助保持液体不从载片3020掉落。喷嘴3052以大体上线性布置间隔分开。在其它实施例中,喷嘴3052以U-形布置、V-形布置、锯齿布置(例如,带有不同大小的喷嘴3052)或者带有任意期望数量的喷嘴3052和任意期望的喷嘴几何形状的其他合适布置间隔分开。

[0192] 图36-38示出根据本技术的实施例分配液体的阶段。总体地,分配器机构3019能够以抗飞溅液体离开速度输送液体,以最小化或限制飞溅,从而避免误处理附近的标本-支承显微镜载片。在“着色”分配过程中,分配器机构3019能够在上表面3044上产生连续的、不间断的液体线。在“多步骤”分配过程中,能够沿载片3020在具体目标位置处以短爆方式(short burst)分配液体。液体的线或离散体积能够沿上表面3044散开,以用液体覆盖标本3034。在一些实施例中,所分配的液体能够形成能够动态地转换成联合的膜(例如,厚膜或洼坑)的液体体积的基质,或者液体体积的分道(lanes)。因为分配位置相对于载片3020的长度能够在液体之间变化,所以能够基于单个液体特性以及载片尺寸和载片置放(例如,载片在载片载体/托盘中的置放)中的变化性选定纵长的分配位置。

[0193] 图36和36A示出位于载片3020的标记区域上方的喷嘴3052。参考图36A,喷嘴3052竖直取向,以限定流动路径3102,其实质上垂直于载片3020的上表面3044。术语“实质上垂直”总体上涉及在90度的大约 ± 5 度内的角度。例如,由流动路径3102和上表面3044限定的角度 α 能够在90度的大约 ± 5 度内,诸如在90度的大约 ± 3 度内。如果载片3020是水平的,则流动路径3102能够处于实质上竖直的取向。术语“实质上垂直”总体上涉及距离垂直的小角度的范围,例如距离垂直大约0度和3度之间的角度,诸如距离垂直小于大约2度的角度,例如,距离垂直小于1度的角度。能够基于与载片3020上的液体的期望的液体相互作用选定喷嘴3052的取向。举例来说,喷嘴3052能够处于非竖直取向,以例如产生液体流,其沿载片3020推动液体。在一些实施例中,喷嘴3052能够处于实质上竖直取向,且喷嘴3054能够处于非竖直取向。

[0194] 图36示出保持载片3020的托盘(未示出)的载片固持器3110(“固持器3110”)。如果

液体接触固持器3110,则液体可以倾向于沿固持器3110芯吸(wick)。该芯吸可以减少能够用于标本处理的液体,和/或引起不期望的液体残留物的形成。由于芯吸导致能够用于标本处理的液体的减少可能相对不精确,且可以不利地影响标本处理的精度。为了避免芯吸,分配器机构3019能够将液体3030a分配到标记3026上,以形成屏障,该屏障保持后续分配的液体不接触固持器3110。液体3030a能够包括(但不限于)疏水性物质、蜡、脱蜡液体或其它合适的物质。能够选定液体3030a以疏水地排斥稍后分配的水性液体。屏障能够是暂时的,因为液体3030a的残留物最终会蒸发。替代地,能够选定液体3030a以凝固,从而在被分配之后形成物理屏障。

[0195] 图37示出由液体3030a构成的屏障3104。屏障3104覆盖标记3026的边缘3116,且能够沿标记3026的宽 W_L (图32)的大部分延伸。在一些实施例中,屏障3104沿宽 W_L 的大多数延伸。例如,屏障3104能够沿宽 W_L 的至少大约70%、80%、90%或95%延伸。在一个实施例中,屏障3104能够覆盖整个标记3026。标记3026能够包括机械可读的码(诸如一维或多维条码或信息图形符(infogleph)、RFID标签、布拉格衍射格栅、磁性条带或纳米条码),其带有详细说明针对具体标本的处理所输送的(多种)液体的类型、顺序和正时的编码指令。在一些实施例中,标记3026是粘附于上表面3044的条码标记。

[0196] 分配器机构3019能够以离开速度(即,抗飞溅离开速度)分配液体3030b(例如,染色试剂),该离开速度小于飞溅离开速度,在飞溅离开速度下,液体3030b将往往使至少部分地由表面张力支撑在上表面3044上的液体膜或洼坑飞溅。在一些实施例中,以大于50厘米/秒、大于57厘米/秒、在从50厘米/秒到60厘米/秒的范围内、在从54厘米/秒到57厘米/秒的范围内、高于另一合适的阈值或在另一合适的范围内的抗飞溅离开速度输送液体3030b。对应的体积流动速率能够是例如从0.9到1.4 mL/秒,诸如从1.1到1.2 mL/秒。在一个实施例中,100 μ L到1500 μ L的液体3030b能够在小于大约5秒的时间中且没有任何飞溅的情况下被应用于上表面3044。在一些实施例中,100 μ L的液体3030b能够在小于大约0.1秒的时间中被输送到上表面3044上,且1500 μ L的液体3030b能够在小于大约1.5秒的时间中被输送到上表面3044上。通过最小化或限制飞溅,实质上所有分配的液体3030b都收集在上表面3044上。例如,按照体积,分配液体3030b的至少大约90%(例如,至少大约99%)都能够收集在上表面3044上。因此,按照体积,分配液体3030b的少于大约10%(例如,少于大约1%)落入托盘内或者飞溅到邻近的载片上。在具体实施例中,按照体积,分配液体3030b的从大约99%到大约99.9%或100%收集在上表面3044上。

[0197] 额外地或替代地,能够以大于蹦床液体离开速度的液体离开速度输送液体3030b。蹦床液体离开速度是一定的流动速率,在该流动速率下,流3130的至少一个显著的部分将倾向于从载片3020上的膜或洼坑的表面3122弹开。流3130的离开速度能够足够高,以避免蹦床作用,但是足够低以避免能够感知的飞溅。在一些实施例中,液体3030b能够以在大约55厘米/秒到大约60厘米/秒的范围中的流动速度离开喷嘴3052(其带有大约0.24英寸(0.6 mm)的内部直径)。在一个实施例中,液体3030b以等于大约57厘米/秒的流动速度离开喷嘴3052。能够基于例如喷嘴的数量、喷嘴内部直径、液体压力、喷嘴的取向、喷嘴的高度、液体3030b的特性(例如,粘性、密度、表面张力等)、载片3020的表面特性和/或环境特性(例如,环绕的空气流、温度、湿度等)选定流3130的离开速度。在一些实施例中,至少一个喷嘴3052与显微镜载片的上表面间隔分开在从大约5 mm到大约10 mm的范围中的距离。

[0198] 图38示出将液体3030b分配到载片3020的端部部分3150上的喷嘴3052和覆盖处理区域3098(图32)(诸如安装区或染色区域)的纵向长度的大部分的液体3030b的膜。能够基于期望的液体覆盖选定分配器机构3019的速度、分配器机构3019的路径、液体体积流动速率和/或分配正时。分配器机构3019能够沿载片3020往复运动,同时连续地或周期性地分配液体以维持期望的覆盖。在这种过程中,所分配的液体流能够在接触膜或洼坑时与其结合。

[0199] 图36-38的过程能够用于分配广泛范围的液体。通过用脱蜡液体(或者其它油性疏水性液体)故意过湿,能够在处理区域3098(图32)处分配足够体积的脱蜡液体,以提供适当的液体扩散,从而例如形成屏障3104(图37和38),以便缓和沿固持器3110(图36)的无意液体芯吸。能够分配相对大的脱蜡液体体积(例如,0.92 mL(+11%/-11%))以便初始标记和组织区域润湿,且接下来最大的脱蜡体积(例如,0.58 mL(+20%/-20%))能够用于第二分配(包括关键脱蜡分配),且相对小的脱蜡体积(例如,0.44 mL(+59%/-62%))能够用于额外的脱蜡分配。能够以其它顺序分配其它体积的脱蜡液体。能够分配调节液体(例如,转移(transfer)液体或桥接(bridging)液体)以维持标本3034上方最小的运动液体厚度,而且调节液体的体积能够足够低,以防止扩散到标记区域,这能够影响屏障3104。在一些实施例中,包括二丙二醇丙醚的调节液体能够以等于大约54厘米/秒的液体离开速度输送,以便分配大约0.4 mL(+50%/-50%)的体积。在一些实施例中,能够以等于大约57厘米/秒的液体离开速度输送洗涤液体,以分配大约1.0 mL(+10%/-10%)、0.9 mL(+22%/-22%)或1.1 mL(+10%/-10%)的体积。染色试剂(例如,苏木精试剂)的液体离开速度能够等于大约57厘米/秒,以分配大约1.05 mL(+14%/-14%)的体积。染色-固定试剂(stain-setting reagent)的液体离开速度能够等于大约57厘米/秒,以便分配大约1.2 mL(+16%/-16%)的体积。对比染色试剂(例如,伊红试剂)的液体离开速度能够等于大约57厘米/秒,以便分配大约1.35 mL(+11%/-11%)的体积。能够基于例如液体特性、载片之间的间距、目标处理体积、目标分配时间、目标处理时间和/或其它处理参数选定其它液体离开速度。

[0200] 沿载片长度和宽度两者的分配位置能够相对于具体载片边界配准,以便实现期望的覆盖(例如,处理区域的完全和均匀的液体覆盖),同时限制或者防止意外的液体接触。能够选定头部组件3018的宽度、喷嘴的数量(例如,喷嘴3052的数量、喷嘴3054的数量等)、喷嘴之间的间距(例如,喷嘴3052、3054之间的间距)、托盘运动和分配体积,以适应所分配的体积的扩散性和受到托盘操纵影响的位置容差。总体地,“着色”分配例程或“多步骤”分配例程两者都能够实现整个处理区域(或者,图32的处理区域3098的面积至少大约90%、95%或100%)的液体覆盖,而且相比于多步骤分配,着色分配可以具有更小的泼溅可能性。这是因为着色分配可以在喷嘴和所分配液体之间的液体流动中具有有限的中断。由于头部组件3018的协调的相对高速运动,着色分配还能够减少或限制处理时间。相比于依赖与头部组件3018的运动匹配的液体流动速率/阀止正时的着色分配,多步骤分配能够取决于带有相对短的阀止时间的多次分配,且能够总体上独立于头部组件3018的运动速度实现。对于苏木精和伊红染色,着色分配例程和多步骤分配例程两者均能够用于促进均匀和一致的染色品质。多步骤分配和辅助的液体运动(例如,空气刀辅助液体运动)能够增强冲洗(例如,在应用苏木精之后冲洗)。完成分配和液体移除的总时间能够影响实现期望的总体处理时间的能力,以及支持短的逐渐形成时间(例如,2分钟、1分钟、30秒、20秒等)的能力。能够调改结合图36-38讨论的分配过程以减少处理时间。例如,能够在没有利用结合图36和37讨论的

液体3030a的情况下处理标本3034。分配器机构3019能够将液体3030b(图37)初始分配到与标记3026间隔分开的上表面3044的区上,以防止标记3026(或固持器3110)和液体3030b之间的物理接触。

[0201] 再次参考图32,控制器3017能够包含指令,以便指挥四个头部组件3018使用(但不限制)标记-到-端部分配例程(关于图36讨论)、端部-到-标记分配例程、端部-到-标记-到-中间分配例程或其它分配例程并行处理多达四个载片。在端部-到-标记分配例程中,液体能够应用于载片3020的整个长度。在端部-到-标记-到-中间分配例程中,能够在使头部组件3018沿载片3020的整个长度运动的同时输送液体。在沿载片3020的长度应用液体之后,能够使头部组件3018运动回到载片的中间,同时继续分配液体。控制器3017能够基于来自检测来自任一液体收集器(例如,清洗托盘或清洗底盘)或载片托盘的溢出的传感器,以及能够检测(没有限制)不恰当的流动速度(例如,由于污染导致的低流动速度)、喷嘴堵塞、阀正时(例如,可以影响处理可靠性的阀正时)的改变、沿载片固持特征(例如,固持器3110、夹子或托盘的柱等)的芯吸、污染(例如,非标称载片表面污染)和/或染色器模块不能够沿流动路径移除气泡/气穴的传感器的一个或多个信号,使用例如分配例程(诸如清洗周期、灌注周期、其组合(例如,清洗/灌注周期))调整处理。在染色器模块3010关机或检测到液体溢出的事件中,头部组件3018的全部液体分配阀都能够关闭。

[0202] 染色器模块3010能够独立于托盘内的载片位置内容(positional content)处理托盘。控制器3017能够执行指令,以独立于载片是否在头部组件3018的下方使头部组件3018运动。能够针对全部载片位置执行用于分配和移除液体的运动和延迟以便托盘之间的一致处理。然而,染色器模块3010仅在载片位置处(载片定位在该处)分配液体。因此,用于填满的托盘(即,用显微镜载片完全填充的托盘)的处理时间能够与用于部分填充的托盘的处理时间相同。

[0203] 分配器设备3024能够具有带有不同的配置的头部组件。图39-48C示出头部组件3018及其部件和功能的一个实施例。结合图39-41总体地讨论阀和液体部件。结合图42A-48C总体地讨论歧管和真空特征。图49-53示出另一头部组件及其部件和功能。相关领域技术人员将了解,染色器模块3010可以具有没有下文参考图39-53描述的若干特征的头部组件的其它实施例。

[0204] 现在一起参考图39-41,头部组件3018能够包括管线3160a、3160b、3160c、3160d(集体称为“管线3160”)的阵列和管线3162a、3162b、3162c、3162d(集体称为“管线3162”)的阵列。管线3160、3162能够包括促进受控的液体分配的一个或多个流动元件。这种流动元件能够是配置成在分配器头部3141内产生大体上均匀的液体压力的节流孔。在一些实施例中,节流孔能够配置成在一个位置处沿相应管线诱发压降的大部分(例如,总压降的至少大约80%),以最小化或限制从其它系统几何构造(例如,配管长度、高度、配件、阀等)诱发的压力变化(如果有),从而产生受控的/低变化的液体分配。在一个实施例中,节流孔包括宝石节流孔和保持宝石节流孔的外壳。宝石节流孔能够是具有带有大约0.18英寸(0.3046 mm)的内部直径的开口的红宝石节流孔。也能够使用带有不同配置和直径的其它节流孔。

[0205] 头部组件3018能够包括阀3170a、3170b、3170c、3170d(集体称为“阀3170”)和阀3172a、3172b、3172c、3172d(集体称为“阀3172”),其交错以允许增加分配器头部3141中的布线密度,而且能够使用其它安装布置。能够基于例如材料相容性、操作压力、目标响应时

间等选定阀3170、3172的配置。通过将阀3170、3172直接安装于分配器头部3141,能够减少或者避免由来自头部组件3018的运动的“泵送”动作导致的液滴。能够操作阀3170、3172从而以适当的离开速度分配液体,且在载片上分配之前灌注喷嘴3052、3054。能够执行周期性的清洗/灌注周期以缓解由例如苏木精沉淀或靛青染色盐引起的喷嘴闭塞/堵塞。在单个液体分配状态中,头部组件3018能够分配来自管线3160、3162中的仅一个的处理液体。例如,阀3170a能够处于打开状态,以分配来自管线3160a的处理液体,同时阀3170b、3170c、3170d和阀3172处于关闭状态。在分配处理液体之后,阀3170a能够从打开状态切换到关闭状态,且阀3170b、3170c、3170d中的一个能够从关闭状态切换到打开状态以分配另一液体。在混合液体分配状态中,两个或更多个阀(例如,两个或更多个阀3170或者两个或更多个阀3172)能够处于打开状态以将多种液体输送到单个歧管(液体在其中混合)内。混合物能够从歧管和头部组件3018流出。在一些染色例程中,头部组件3018能够在单个液体分配状态和混合液体分配状态之间切换。

[0206] 图42A是沿图41的线42A-42A截取头部组件3018的横截面视图。头部组件3018包括用于将液体从管线3160分送至喷嘴3052的歧管3166和用于将液体从管线3162分送至喷嘴3054的歧管3164。输送通过管线3160的液体可以与输送通过管线3162的液体不相容。两个歧管3164、3166能够将具有高可能性的不期望的相互作用的液体物理地分离。如果染色-固定试剂(例如,靛青)和苏木精彼此接触,苏木精即使在相对低的浓度下也能够沉淀出来并且闭塞或堵塞喷嘴。如果染色-固定试剂接触某些洗涤或调节液体,则可以存在意外的染色制品(artifacts)。为了避免这些问题,染色-固定试剂能够流动通过歧管3166,且苏木精试剂、洗涤液体和调节液体能够流动通过歧管3164。液体的分派(例如,脱蜡液体、调节液体、洗涤液体和苏木精试剂共用一个歧管,同时伊红试剂、染色-固定试剂和染色分化试剂共用另一歧管)不仅保持适当的液体彼此分离,而且还可以允许高效的液体交换。能够分别将调节液体、脱蜡液体、洗涤液体和苏木精试剂输送通过管线3162a、3162b、3162c、3162d。能够分别将染色-固定试剂、伊红试剂、洗涤液体(例如,与靛青相容的洗涤液体)和染色-区分试剂(例如,酸洗剂)输送通过管线3160a、3160b、3160c、3160d。能够基于给定染色规程中液体的相容性选定液体到管线3160、3162的其它分派。

[0207] 图42B是歧管3166的详细视图。图43是沿图40的线43-43截取头部组件3018的横截面视图。歧管3166能够包括分送腔室3186、入口3188a-d(集体称为“入口3188”)和出口3189。每个阀3170能够控制液体流动通过相应入口3188,入口3188通向分送腔室3186内。能够基于例如流动通过歧管3166的期望液体选定分送腔室3186的大小、形状和配置。处理液体能够单个地输送通过相应入口3188,且进入分送腔室3186内,其相应地将处理液体分送至出口3189。能够基于通过歧管3166的期望流动选定入口的数量、入口的位置和入口的尺寸(例如,直径)。

[0208] 现在参考图42A和42B,管线3059c能够将液体从液体源3058c输送(由箭头表示)到管线3160c。液体流动通过管线3160c,且沿阀馈送通路3181c前行。在打开状态中,阀3170c将液体输送到阀出口通路3182c内。现在参考图42B,液体沿阀出口通路3182c流动,通过入口3188c且进入分送腔室3186。液体流动通过分送腔室3186、出口3189和通道3191且经由成排的喷嘴出口3212离开。

[0209] 如图42B中所示,喷嘴3052能够延伸成略微进入分送腔室3186内以缓解可能妨碍

液体流动的毛刺或其它特征,且能够全部地或部分地由金属(例如,不锈钢、铝等)、塑料或适合于接触处理液体的其它材料制成,且能够具有在大约5 mm到大约25 mm的范围中的长度。例如,喷嘴3052能够是中空金属针。此外,喷嘴3052能够包括一个或多个涂层以增强性能。喷嘴3052的内部表面和/或外部表面能够包括疏水性涂层,以避免悬挂的液滴。能够使用非粘性涂层(例如,聚四氟乙烯涂层)、低摩擦涂层或其它类型的涂层以减少分配周期之间的液体携带。喷嘴3052、3054的内部直径能够足够小,且液体供应压力足够高,以对于每一种类型的液体都实现期望的离开速度/流动速率。在一些实施例中,例如,喷嘴3052、3054的内部直径能够是0.24英寸(0.6 mm),而且能够基于期望的背压选定其它内部直径。

[0210] 由于影响倾向于形成悬挂液滴的位置的制造容差,喷嘴3052能够具有容差的一些变型。这是因为悬挂液滴倾向于形成在带有最大内部直径的喷嘴3052上。喷嘴3052中的一个(或一组喷嘴3052)能够具有略微更大的内部直径,以促进在该更大直径的喷嘴3052处形成悬挂液滴(如果有)。在一些实施例中,六个喷嘴3052能够具有0.233英寸 \pm 0.005英寸(0.69 mm \pm 0.13 mm)的内部直径,且另一喷嘴3052的内部直径能够是0.263英寸 \pm 0.005英寸(0.69 mm \pm 0.13 mm),使得即使所有其它喷嘴3052均处于其容差范围的极限,0.263英寸直径的喷嘴3052也将是最大的。最大内部直径的喷嘴3052将具有对液体流动的最小阻力,且液滴(如果有)将优选地形成在喷嘴3052的出口上。在一些实施例中,最大内部直径的喷嘴3052能够定位和/或定向成保持悬挂液滴不掉落至载片上。例如,最大内部直径的喷嘴3052能够成角度,使得其出口3212远离载片间隔开(例如,到载片的侧边)。在高流动时段期间(例如,在分配期间),液体能够冲击在载片的上表面上,而且在低流动时段期间,最大直径的喷嘴3052的出口3212处的任意液滴将在不接触载片的情况下掉落,因此不干涉孵育液体(*incubating liquid*)。

[0211] 图44A是沿图41的线44A-44A截取头部组件3018的横截面视图。图44B是歧管3164的详细视图。图45是沿图40的线45-45截取头部组件3018的横截面视图。参考图44B,歧管3164能够包括分送腔室3196、入口3198a-d(集体称为“入口3198”)和出口3199。每个阀3172能够控制液体流通过相应入口3198,入口3198通向分送腔室3196内。现在参考图44A和44B,管线3162b将液体输送(由箭头表示)到阀馈送通路3190b。液体沿阀馈送通路3190b前行到阀3172b,其相应地将液体输送到阀出口通路3192b内。液体流入分送腔室3196,且经由喷嘴3054离开。

[0212] 图46A-46F示出操作头部组件3018的阶段。总体地,当切换成新的液体时,向真空阀3200、3202供能(即,打开)以从歧管3166移除液体。能够打开连接到管线3160中的一个的阀以置换先前的处理液体,且用新的液体填充歧管3166。能够使死脚段(*dead leg*)最小化且能够执行液体交换处理以抑制、限制或实质上消除交叉污染和/或携带(*carry-over*)。为了减少用于液体交换的清洗/灌注体积,歧管3164、3166能够配置成提供液体的均匀流动通过,以限制或防止低流动速度的小区(*pockets*)。通过在载片上纵长地分配且使歧管大小匹配载片的宽度,能够进一步减少歧管体积。单个清洗/灌注周期能够大体上包括(1)涉及抽真空和/或用待分配的下一液体冲洗歧管的清洗处理和(2)涉及通过歧管和喷嘴分配下一液体的灌注周期。液体交换能够包括多个交换步骤。例如,从苏木精到洗涤液体的交换能够包括多个交换(例如,三个-迷你-周期-交换过程),并且带有等待时间以更有效地清洁歧管。结合图46A-46F讨论顺序地分配两种液体的阶段。

[0213] 图46A是沿着图40的线46-46截取的头部组件3018的横截面视图。阀3170c(图39)能够处于打开状态,以从喷嘴3052分配液体(由箭头3221表示)。图46B示出用液体填充的歧管3166,且所有阀3170均处于关闭状态。图46C示出通过打开阀3200、3202从分送腔室3186抽空液体。在抽空分送腔室3186之后,能够开启阀3170b(图39),以将另一液体输送到分送腔室3196内。图46D示出液体3221与由短划线箭头3222表示的另一液体的交换。液体3222朝向阀3200、3202流动,直至用液体3222完全地填充歧管3166,液体3222还能够流动通过喷嘴3052。图46E示出用液体3222填充的喷嘴3052且全部阀3170关闭。一旦喷嘴3052定位在待处理的载片的上方,就能够打开阀3170b以分配液体3221,如图46F中所示。能够执行结合图46A-46F描述的液体交换处理以分配来自管线3160、3162中的任一个的液体。

[0214] 图47是沿图40的线47-47截取的头部组件3018的横截面视图。头部组件3018能够包括与真空源3240流体连通的真空腔室3230。真空源3240能够经由管线3250抽真空,以将流体从真空腔室3230抽出。在一些实施例中,真空源3240能够包括(但不限于)一个或多个加压装置、泵或能够以4 L/min的流动速率抽出大于-0.3 psi的真空压力的其它类型的装置,尽管也能够使用其它真空压力和流动速率。在一些实施例中,真空能够将液体抽离喷嘴的出口以缓解悬挂液滴。额外地或替代地,真空能够用于从头部组件3018移除液体,以例如执行冲洗/清洗周期、校准例程等。管线3250能够包括(但不限于)一个或多个阀(例如,单向阀、止回阀等)、连接器、传感器、节流孔和/或其它流体部件。

[0215] 图48A是沿图41的线48-48截取的头部组件3018的横截面视图。图48B和48C是处于两种不同抽空状态的头部组件3018的部分的详细视图。在图48B中所示的抽空状态中,阀3202和阀3200(图47)允许歧管3166和真空腔室3230之间的液体流。液体 L_1 (由箭头表示)被抽取向上通过喷嘴3052且进入分送腔室3186。 L_1 流过通路3260且进入阀3200、3202,其相应地将 L_1 输送到通路3262内。 L_1 流过通路3262、真空腔室3230和管线3250(图47),由此抽空歧管3166。在图48C中所示的抽空状态中,已经打开阀3202以允许歧管3164和真空腔室3230之间的液体流。液体 L_2 被抽取向上通过喷嘴3054且进入分送腔室3196。 L_2 流过通路3264且进入阀3202,其相应地将 L_2 输送到通路3262内。 L_2 流过通路3262、真空腔室3230和管线3250(图47),由此抽空歧管3164。在一些操作模式中,歧管3164、3166中的一者能够是排空的且维持在真空下,同时用处理液体填充其它歧管3164、3166。因此,仅一种处理液体将准备好在任意给定时间分配。真空能够用于避免或限制可以不利地影响染色的悬挂液滴或其它问题。

[0216] 双歧管3164、3166和真空腔室3230能够帮助使流体和布线管理的复杂度最小化且改善流体和布线管理的可靠性,并且也使载片托盘象限之间和染色器模块之间的流动特性差异最小化并得到改善。歧管3164、3166、其相关联的阀(例如,阀3170、3172)、线、管线(例如,管线3160、3162)和流体连接能够贯穿规程多次沿载片运动,以沿每一个载片一致地分送液体而不论载片的位置如何。能够选定能量链弯曲半径、柔性且材料相容的配管和流体设计,使得每一个单独的分配管线都具有如上文所述的由精度限制器节流孔所限定的大部分压降,且共用的输送管线具有尽可能小的压降。

[0217] 图49是根据本技术的实施例的头部组件3300的等轴视图。图50是头部组件3300的俯视平面图。一起参考图49和图50,头部组件3300能够包括分配器机构3310和液体移除装置3320。分配器机构3310包括分配器头部3330和以径向布置定位的阀3340a、3340b、3340c、3340d(集体称为“阀3340”)。阀3340控制从管线3350a、3350b、3350c、3350d(集体称为“管线

3350”)的液体输送。能够经由管线3362、3364抽真空以将液体从分配器头部3330抽空。现在参考图49和图51,液体移除装置3320具有分别流体联接到喷嘴3387(图51)的管线3380(图49)和流体联接到V-形空气刀3389(图51)的管线3382、3384(图49)。经由管线3382、3384(图49)输送的空气离开空气刀3389(图51)。

[0218] 图52是沿图50的线52-52截取的头部组件3300的横截面视图。歧管3420包括入口3412、分送腔室3430和液体分送器装置3440。分送腔室3430能够具有相对小的体积,以最小化或限制头部组件3300内的液体的体积。入口3412能够围绕分送腔室3430周向地定位,以帮助平衡分送腔室3430内的压力。当阀3340b处于打开状态时,来自管线3350b的液体流通过通路3400、3410和入口3412。流动通过分送腔室3430和液体分送器装置3440的液体经由喷嘴3460离开。

[0219] 图53是根据本技术的实施例的液体分送器装置3440的等轴视图。液体分送器装置3440能够包括一束管线3492和流动分离器3490。在一些实施例中,每一个管线3492将流动分离器3490的一个歧管出口3432联接到一个喷嘴。液体分送器装置3440能够具有其它配置,以将液体分送到其它类型的喷嘴。

[0220] 图54是根据本技术的实施例的喷嘴设备3500的横截面视图。喷嘴设备3500能够包括主体3504和联接主体3504的喷嘴3506。喷嘴设备3500能够合并于本文中所公开的头部组件内,以产生大体上均匀的流动。液体能够流动通过主要通路3510和喷嘴3506的喷嘴通道3512(标识出一个)。在一些实施例中,每一个管线3492能够定位在通道3512的一个中。然而,其它部件和配置能够用于分配液体。

[0221] 染色器中的液体移除的选定示例

根据本技术的至少一些实施例配置的自动化组织系统包括染色器,其配置成在不用其它液体置换液体体积的情况下以精确受控的时间移除分配的液体体积。例如,根据本技术的特定实施例配置的处理头部使用空气刀和相关联的真空端口,以分别聚集和移除分配的液体体积。分配和移除液体体积的这种方式可以促进洗涤和使用静止的洼坑或厚膜(其带有至少部分由表面张力维持的形状)的其它标本-处理操作。预期在使标本与其它处理液体接触之前,通过操纵先前分配的处理液体至少部分地揭开标本,以增强处理时间的一致性和可控性。理论上而言,且不限本技术的范围,这种优点可以与在直接液体-到-液体交换期间发生的与不精确的处理液体稀释相关联的减少的正时不精确度相关联。替代地或额外地,与如果在流动的液体流中洗涤标本将出现的情形相比,在静止的液体池中洗涤标本可以引起残留物更均匀和精确地从标本释放。其它机构也是可能的。而且,液体移除特征能够具有不同的或额外的优点,诸如减少的液体废料。

[0222] 图55是分配设备4024的等轴视图,其包括四个头部组件4018a、4018b、4018c、4018d(集体称为“头部组件4018”)。图56-58图示由头部组件4018a执行的液体移除工艺的阶段。一起参考图55-58,头部组件4018a能够定位在显微镜载片4020(“载片4020”)上方,以将液体分配到载片4020的上表面上。在液体已经接触标本期望的时间长度之后,头部组件4018a能够沿载片4020(例如,纵长地)吹动液体,并且抽取部分真空以无接触地从载片4020移除收集的液体。例如,头部组件4018a能够在吹动液体的同时相对于载片4020运动(如由箭头指示的)并且同时抽取部分真空。其后,额外的液体能够顺序地应用于载片4020和从载片4020移除。在一些情形中,诸如在载片4020的长度上头部组件4018a的相同通行(pass)

中,在移除先前分配的液体的同时开始分配后续的液体。在其它情形中,当开始分配后续的液体时,能够已完成先前分配的液体的移除。

[0223] 参考图56,足够体积的液体4340能够位于载片4020的上表面4044上,以针对标本和液体4340之间的接触贯穿大部分或全部目标时间段(例如,目标孵育时间)维持期望的液体体积(例如,运动液体体积)。该体积的液体4340能够提供足够的质量,以便在预定的标本-处理规程期间以期望的方式完全地或递进地处理标本4034。流动发生器4352(例如,泵、空气压缩机、鼓风机、风扇等)能够增压输送到头部组件4018a的液体移除装置4330的气体(例如,空气、氮气或其它气体)。液体移除装置4330接收加压的气体且产生气体帘幕4360(由箭头表示)。在头部组件4018a运动(由箭头4025指示)远离初始位置时,气体帘幕4360朝向静止载片4020的端部4143推动液体4340的体积(例如,洼坑或液体4340的厚膜),且还能够促使液体4340朝向液体移除装置4330的抽吸元件4370运动。

[0224] 图57示出液体移除装置4330在载片端部4143、4366之间的大体中间的中间位置处。液体4340的体积包含在气体帘幕4360的前方的上表面4044的区段上,且气体帘幕4360后方的安装区域的区段能够实质上没有液体4340。抽吸元件4370能够抽取部分真空以从载片4020抽吸液体4340。当在载片端部4143处俘获液体4340的体积时和/或直至在载片端部4143处俘获液体4340的体积为止,头部组件4018a能够继续朝向载片端部4143运动。图58示出沿载片端部4143在边缘4147处由气体帘幕4360俘获的液体4340的体积。液体4340能够被吸入抽吸元件4370内,以限制从载片4020落入承载载片4020的托盘(未示出)内的液体4340的体积(如果有)。在一些实施例中,实质上没有液体4340从载片4020掉落,以将实质上全部处理液体保持在载片上。

[0225] 图59、60和61是根据本技术的实施例的头部组件4018a的等轴、底视和前视图。气刀4350能够是V-形,以部分地环绕抽吸元件4370。气刀4350能够与多种合适的气体(诸如空气、氮气、空气/氮气混合物,或者与处理液体和组织标本相容的其它气体)一起使用。因而,尽管为了引用的简单,可以在本文中使用的术语“空气刀”,但是除非上下文清楚地另有指示,否则术语涉及能够产生由任意合适的气体构成的气体帘幕的气刀。因此,气刀4350能够输出空气流(例如,环境空气、过滤空气等)以产生空气帘幕,输出氮气流以产生氮气帘幕,或者输出其它气体流以产生其它类型的气体帘幕。

[0226] 现在参考图59,气刀4350能够包括带有侧部分4390a、4390b和顶点部分4392的歧管。侧部分4390a、4390b大体上彼此相似,且因此,除非以其它方式指示,否则关于一个侧部分的描述同等地应用于另一个侧部分。侧部分4390a能够具有许多孔4400a(标识出一个),其基于例如气体帘幕4360的期望宽度选定。在一些实施例中,侧部分4390a具有大约10个到大约20个孔。在一个实施例中,包括图示实施例,侧部分4390a具有十六个线性地布置的孔4400a。为了产生大体上均匀的实质上V-形的气体帘幕,孔4400a、4400b(集体称为“孔4400”)能够具有大体上均匀的孔距(即,相邻的孔4400的中心之间的距离)。为了产生非均匀V-形气体帘幕,孔4400能够不均匀地间隔分开。能够基于气体帘幕的期望的配置和形状选定孔4400的其它数量、样式和间距。

[0227] 现在参考图60,角度 β 能够由系列的孔4400a和系列的孔4400b限定,且能够基于几何因素(诸如,对应载片表面的宽度和孔4400和抽吸元件4370之间的几何关系)选定。此外或替代地,能够基于待收集的液体的性质(例如,粘性、可扩散性等)选定角度 β 。在一些实施

例中,角度 β 在从大约80度到大约100度的范围中。在一个实施例中,角度 β 为大约90度(即,90度 \pm 3度)。在其它实施例中,角度 β 大于100度,以收集相对大体积的相对低粘性的液体。在更多的其它实施例中,角度 β 小于80度,以收集小体积的相对高粘性的液体。

[0228] 沿大体上垂直于使用期间头部组件4018a的行进路径或载片的纵向轴线的方向中的任一者的方向测量孔4400的组的宽度 W_h 。在一些实施例中,选择宽度 W_h 使得气体帘幕4360延伸穿过载片4020的宽度的大多数。例如,对于具有25 mm、30 mm、40 mm、50 mm的宽度的载片,宽度 W_h 能够分别等于或大于大约25 mm、30 mm、40 mm、50 mm。

[0229] 抽吸元件4370能够大体上沿头部组件4018a的分配器头部4141的中心线4413定位。然而,根据需要或期望,抽吸元件4370也能够位于其它位置处。抽吸元件4370能够包括管状本体4410和入口端口4412。管状本体4410与气刀4350间隔分开,使得入口端口4412直接定位在两个系列的孔4400a、4400b之间。在一些实施例中,入口4412能够定位在远端或在前的孔4400a、4400b(即,图60中标识的两个孔4400a、4400b)的后方,其产生气体帘幕的前部部分。入口端口4412能够具有圆形开口,该开口带有在大约0.5 mm到大约2 mm、从大约0.5 mm到大约4 mm、从大约3.2 mm到大约4 mm的范围中或在其它合适的范围内的最大宽度。在其它实施例中,入口端口4412能够具有非圆形开口(例如,椭圆形开口、多边形开口等),以实现期望的真空水平。而且,入口端口4412的开口能够是喇叭状或环状。

[0230] 图61示出抽吸元件4370向下延伸穿过孔4400a、4400b和气刀4350的底部表面。管线4357将真空源4353流体联接到抽吸元件4370。真空源4353能够包括一个或多个泵或加压装置,其能够抽取部分真空,使得通过抽吸元件4370的流动速率处于或高于目标流动速率(例如,30升/分钟、40升/分钟、50升/分钟)。在一些实施例中,真空源4353产生在大约-10 psi到大约-0.5 psi(例如,-2.2 psi \pm 0.2 psi)的范围中的真空压力,以便产生在大约37升/分钟到50升/分钟的范围中的通过抽吸元件4370的流动速率。能够使用其它布置(例如,流体系统、真空源等)以向头部组件4018a提供真空压力。

[0231] 图62和63是定位在载片4020上方的液体移除装置4330的局部横截面侧视图。能够基于(不限制)工作压力、头部组件4018a的高度、头部组件的行进速度和/或液体4340的特性选定气体帘幕4360和载片4020的上表面4044之间的角度 α (即,气刀冲角)。在一些实施例中,气体帘幕4360不垂直于载片4020的上表面4044。例如,角度 α 能够在从大约70度到大约80度的范围中。在一个实施例中,角度 α 是大约75度(例如,75度 \pm 2度),使得气体帘幕4360能够沿上表面4044有效地推动液体4340的体积,而不将可感知的体积的液体4340推离载片4020,即使当气体帘幕4360的前部部分运动超出载片4020的远端4143时也是这样。在一个实施例中,角度 α 能够是大约70度(例如,70度 \pm 2度),以增强相对高粘性的液体的推动。能够选定穿过载片4020的宽度的恒定角度 α 以推动带有大体上均匀性质的液体的体积。在其它实施例中,能够选定变化的角度 α 以推动带有非均匀性质的液体的体积。例如,限定相对小的角度 α 的气体帘幕的一部分能够良好地适合于推动低粘性液体,且限定相对大角度 α 的气体帘幕的一部分能够良好地适合于推动高粘性液体。还能够使用其它冲角,因为载片4020上残留液体的分布能够很大程度上受到气刀角度 α ,以及头部组件穿过载片4020的运动和头部组件相对于载片4020的高度的影响。

[0232] 图63示出抽吸元件4370,其在头部组件的固态结构不接触液体4340的体积和/或载片4020的情况下,抽取足以抽取液体4340向上通过入口端口4412的部分真空。气刀压力

能够足够低,以最小化或限制过湿,并且足够高,以将残留体积保持在或低于目标水平。入口端口4412的高度H能够是大约0.8 mm到大约3 mm,以实现载片4020上相对低的残留体积水平。在一个实施例中,高度H在大约1 mm到大约2 mm(即,1 mm到2 mm+/-0.5 mm)的范围中,但是能够基于真空水平选定其它高度。在一些实施例中,通过抽吸元件4370的流动速率能够在大约-1 psi到大约-0.2 psi的动态压力(诸如针对等于或小于大约3 mm的高度H大约-0.38到大约-0.3 psi)下处于大约37升/分钟到大约50升/分钟的范围中。然而,基于影响流体动力学的液体性质,诸如粘性、表面张力、密度等,能够使用其它高度和压力。在一些实施例中,抽吸元件4370配置成产生在大约12 mmHg到大约35 mmHg的范围中的真空水平。能够调整真空源4353的操作,以实现这种真空水平或其它期望的真空水平。

[0233] 图64A-66B图示从载片4020移除液体4340的阶段。在液体4340已经接触标本4034期望的时间长度之后,气刀4350能够朝向载片4020输送一个或多个气体流以产生气体帘幕4360。气刀4350能够配置成使用不多于一个气体流或使用两个或更多个气体流产生气体帘幕4360。在使液体移除装置4330运动之前、期间和/或之后,头部组件4018能够使用抽吸元件4370从载片4020无接触地移除液体4340。在气刀4350相对于载片4020运动时,例如,在抽吸元件4370抽取部分真空以在不物理地接触载片4020的情况下从载片4020移除液体4340的同时,气体帘幕4360能够界定液体4340的体积并使其远离载片4020的纵向边缘4540、4542运动。下文中讨论液体移除过程的不同阶段。

[0234] 图64A示出沿载片4020定位的实质上V-形的气体帘幕4360和液体移除装置4330。图64B是气体帘幕4360和载片4020的俯视平面图。一起参考图64A和64B,液体移除装置4330位于初始位置处且朝向上表面4044引导气体帘幕4360(在图64B中示出)。液体4340的体积能够是带有至少部分由表面张力维持的形状的膜(例如,厚膜)或洼坑。初始位置中的气体帘幕4360能够沿标记4026定位。在其它实施例中,初始位置中的气体帘幕4360的大部分或全部都能够定位成超出载片4020的标记端部4366,以使得液体能够从标记4026的大部分或全部移除。然而,能够延迟真空收集以在越过保持载片4020的标记端部4364的固持特征(例如,载片固持器、夹子、夹具等)处开始,以便防止主动地将液体4340拖入载片托盘的固持特征内。在更多其它实施例中,初始位置中的气体帘幕4360能够沿载片4020的安装区域定位,且真空收集能够在使气体帘幕4360沿载片4020运动之前或之后开始。

[0235] 气刀4350的气体消耗/流动速率能够在大约8升/分钟到大约9升/分钟的范围中,例如,大约8.6升/分钟,以提供大约7 psi+/-0.2 psi的输入气刀压力。过高的气刀压力和/或流动速率能够导致移除的液体分送的损耗(过湿),且过低的压力和/或流动速率能够导致残留高的残留体积。气刀4350和抽吸元件4370协作以产生压力差,以促使液体4340的体积的近端区4580远离纵向边缘4540、4542运动。在一些实施例中,气刀4350和抽吸元件4370产生至少部分地限定收集地带4550(以虚线图示)的低压区4380(图64A),液体4340倾向于收集在该收集地带4550中。收集地带4550能够直接定位在抽吸元件4370的入口端口4412的下方。例如,入口端口4412能够定位成靠近气体帘幕4360的顶点4596(图64B),使得收集地带4550的大部分定位成大体上在入口端口4412下方。顶点4596能够是成角度的或弯曲的。

[0236] 现在参考图64B,气体帘幕4360具有帘幕部分4590、4592和顶点区段4596。帘幕部分4590、4592能够沿假想平面4594、4595定位,假想平面4594、4595以在从大约80度到大约100度的范围中的角度 ω 相交。顶点区段4596能够沿上表面4044的中央区4600运动,使得帘

幕部分4590、4592界定液体4340的体积的近端区4580。在液体移除装置4330纵长地沿载片4020运动时,压力差能够促使液体4340朝向载片4020的中央纵向轴线4021以及收集地带4550运动。在一些实施例中,气体帘幕4360能够是大体上均匀的气体帘幕,其延伸穿过载片4020的宽度W。例如,气体帘幕4360能够是在纵向边缘4540、4542之间延伸的大体上不间断的且连续的气体帘幕。

[0237] 图65A和65B示出液体移除装置4330,其沿大体上平行于载片4020的纵向轴线4021的处理路径4551运动。抽吸元件4370能够提供部分真空,以在收集地带4550处产生低压区,在收集地带4550中能够发生液体4340的抽吸(流动)。低压区和环境压力之间的压力梯度连同气刀4350和抽吸元件4370之间的气体流相互作用一起,能够促使液体4340朝向收集地带4550运动。定位在气体帘幕4360后方的上表面4044的区4624能够实质上没有液体4340。然而,地带4624上可以存在小体积的残留液体,但是载片4020上的液体4340的总体积的大部分能够位于气体帘幕4360和载片4020的端部4143之间。取决于液体4340的特性(例如,表面张力),液体4340的体积的大部分或实质上全部能够被保持在沿处理路径4551运动的气体帘幕4360前方。在气体帘幕4360向远端前进时,液体4340倾向于如由箭头4629所指示的那样分别沿帘幕部分4590、4592流动,且帘幕部分4590、4592能够促使液体4340的洼坑的外部部分4620、4622(图65B)分别远离纵向边缘4540、4542运动,以减少液体4340掉落载片4020的可能性。有利地,气体帘幕4360的纵长运动和定位允许头部组件4018以相对高的速度运动,同时将液体4340的体积保持在载片4020上。

[0238] 气刀4350和抽吸元件4370能够与载片4020对齐,使得液体4340由气体帘幕4360有效地引导向抽吸元件4370,这是因为液体移除装置4330相对于载片边缘4540、4542的横宽位置能够影响残留体积和残留液体分布。在液体移除装置4330相对于载片4020运动时,收集地带4550能够大体上沿上表面4044的中央区4600定位。在一些实施例中,气体帘幕4360和收集地带4550能够在纵向轴线4021的 ± 0.05 英寸(1.27 mm)内在载片20上方居中对齐。如果抽吸元件4370不足够接近上表面4044,则还能够导致更高的残留体积。因而,能够选定收集地带4500的位置、气刀4350的高度、抽吸元件4370的高度以实现期望的液体移除(包括残留体积的量和分布)。

[0239] 图66A示出定位在载片4020的端部4143处的液体移除装置4330。图66B是图66A的气体帘幕4360的俯视平面图。帘幕部分4590、4592能够分别向外延伸越过纵向边缘4540、4542以及边缘4147,使得气体帘幕4360和载片边缘4147包含液体4340的体积。当抽吸元件4370到达载片4020的端部4143时,能够关闭气刀4350和真空以防止液体过湿到载片4020的背侧,且在一些实施例中,还留下残留液滴(例如,在抽吸元件4370下方沿上表面4044的位置处的小残留液滴)。液滴的大小能够由通过例如供应压力、流体设计、气刀4350和真空之间的几何关系和/或抽吸元件4370和气刀4350相对于上表面4044的高度限定的气刀4350的配置和真空特性来最小化或限制。如果抽吸元件4370过于远离/超出上表面4044(或离开边缘4147),则液体捕获能够受到影响,并且在一些实施例中可以导致更高的残留体积和过湿的可能性。因此,能够选定抽吸元件4370的端部位置以在残留体积和/或过湿时实现期望的液体移除。

[0240] 为了最小化或限制载片4020的远端部4143处入口端口4412和载片4020的上表面4044之间的间隙,固定的标称竖直(例如,Z轴线)斜率(nominal vertical slope)被设计在

气刀辅助真空运动轴线内,带动抽吸元件4370在载片端部4143处比在标记端部4366处更靠近上表面4044,以实现相对小的间隙,同时防止头部组件4018和载片和托盘特征之间的冲突。在一些实施例中,在端部4143处抽吸元件4370的高度能够等于或小于大约2 mm+1mm/-0.5 mm。

[0241] 能够执行图64A-66B的液体移除过程以移除液体4340的体积的大部分或实质上全部。在一些实施例中,液体移除装置4330能够移除上表面4044上的液体体积的至少90%。在其它实施例中,抽吸元件4370和气刀4350配置成协作以从上表面4044移除液体4340的体积的至少95%、98%或99%。额外地或替代地,能够基于目标最大残留体积控制液体移除过程。在一些实施例中,液体移除装置4330能够移除足够体积的液体4340,使得在液体移除之后,上表面4044上的最大残留体积小于最大残留体积。在一个过程中,上表面4044上的液体4340的体积能够为大约0.5 mL到大约0.9 mL的处理液体,且液体移除装置4330能够移除足够体积的液体,使得上表面4044上的最大残留液体4340的体积等于或小于大约50 μ L。液体移除装置4330还能够移除其它体积的液体,以将载片4020上的最大残留液体体积保持在或低于能够接受的体积,诸如对于脱蜡液体、调节液体(例如,桥接液体)、洗涤液体和染色-分化试剂为30 μ L,对于染色试剂(例如,苏木精试剂)、对比染色试剂(例如,伊红试剂)和染色-固定试剂(例如,靛青)为20 μ L,以及限制或防止与后续处理冲突的10 μ L。例如,调节液体的最大残留体积能够保持足够低,以防止与后续加盖片冲突、增强操纵性、满足存档要求和/或限制不期望的烟雾的释放。

[0242] 在一些实施例中,气刀4350和抽吸元件4370协作以从载片4020抽取液体4340,同时保持掉落离开载片4020的液体(如果有)的总体积等于或小于最大掉落体积。在开始液体移除过程之前,掉落体积能够按照体积等于载片4020上的液体4340的总体积的大约5%、3%或2%。因而,气刀4350和抽吸元件4370能够配置成协作,以将液体4340的独立体积(即,沿表面4044定位且不并入标本4034内的液体4340)的至少大约95%、97%或98%抽至抽吸元件4370内。

[0243] 图67-70图示移除液体4340和分配其它液体4652的阶段。总体地,头部组件4018a能够运动和/或移除来自标本4034的液体4340的体积的至少部分,以便至少部分揭开标本4034。头部组件4018a能够分配接触揭开的标本4034的液体4652。能够重复该过程,以顺序地移除和分配任意数量的液体。图67示出在头部组件4018a已经开始揭开标本4034之后的标本-支承载片4020。一旦分配器机构4019的喷嘴4052或喷嘴4054定位在载片4020上方,就能够分配其它液体。头部组件4018a能够沿载片4020运动,以进一步揭开标本4034。图68示出在已经揭开标本4034的大部分之后的标本-支承载片4030。喷嘴4052将液体4652分配到位于气体帘幕4360后方的载片4020的安装区域上,气体帘幕4360用作屏障以防止液体4340的体积和液体4652的体积之间的接触。在头部组件4018a沿载片4020运动且连续地或间断地分配液体4652时,液体移除装置4330能够连续地或间断地从载片4020移除液体4340。图69示出液体4652接触标本4034,且抽吸元件4370从载片4020的端部4143抽取液体4340。当头部组件4018a继续运动越过载片4020的端部4143时,分配器机构4019能够输送液体4652,以覆盖载片4020的安装区域的期望长度。图70示出大体上定位在载片4020的端部4143的上方的喷嘴4052。上表面4044的安装区域的大部分或全部都能够由液体4340的体积覆盖。

[0244] 图67-70的移除和分配过程能够用于在不用连续流动的洗涤液体置换这些试剂的

情况下移除大部分染色试剂、对比染色试剂和染色-固定试剂。这可以改善染色品质、对比染色品质、染色可控性、对比染色可控性和/或标本处理的其它方面。例如,当用连续流动的洗涤液体置换大部分染色试剂、对比染色试剂和染色-固定试剂时,可以发生标本属性(例如,染色强度、对比染色强度、染色色彩和/或对比染色色彩)的小改变。尽管通常是细微的,但是交换期间的属性改变可以往往是不精确和/或不规则的。因此,能够期望在交换期间减少或消除属性改变。在至少一些情形中,预期用气体移除大部分染色试剂、对比染色试剂和染色-固定试剂,且然后用大体上静止体积的洗涤液体移除这些试剂的残留体积将减少或消除交换期间的属性改变。

[0245] 图71是带有线性(例如,单平面)气刀4710和抽吸元件4712的液体移除装置4700的等轴视图。气刀4710具有配置成生成气体帘幕4720的多个间隔分开的孔。图示的线性气体帘幕4720延伸穿过载片4020的宽度W,使得气体帘幕4720延伸越过载片4020的边缘4540。气刀4710能够沿大体上平行于载片4020的中心线或中央纵向轴线4021的处理路径4729运动。前进的气体帘幕4720能够倾向于促使液体4740的体积朝向低压收集地带4742(以虚线图示)运动,其中低压收集地带4742定位成靠近载片4020的边缘4542。抽吸元件4712具有带有入口端口4752的入口喷嘴4750,入口端口4752定位成在收集地带4742处抽入液体(例如,收集液体)。

[0246] 图72示出液体移除装置4700,其在抽吸元件4712吸入液体4740的同时沿载片4020推动液体4740。在液体移除装置4700朝向载片4020的端部4143向远端前进时,液体4740倾向于如由箭头4770指示的那样沿气体帘幕4720流动。因而,液体4740能够远离纵向边缘4540运动。如果液体4740到达边缘4147,则表面张力能够帮助将液体4740保持在载片4020的上表面4044上。

[0247] 图73示出定位在载片4020的角隅4780处的入口端口4752。在边缘4147、4542之间捕获液体4740。在一些实施例中,当入口端口4752接近角隅4780时,其高度能够降低,以帮助拾取液体4740的体积。

[0248] 本技术的液体移除装置能够具有广泛范围的不同类型的出口和气刀。图74是液体移除装置4800的底视图,其包括根据本技术的实施例的非线性(例如,多平面或非平面)气刀4810和抽吸元件4814。气刀4810能够是V-形,且具有一系列细长狭槽4820,气体流通过该细长狭槽4820以产生气体帘幕。在其它实施例中,气刀4810能够为U形气刀。能够选定细长狭槽4820的尺寸(例如,长度、宽度等)以实现期望的气体帘幕。液体移除装置能够具有任意数量的具有不同配置的气刀,包括V形配置、U形配置、线性配置。图75是根据本技术的实施例的带有两个气刀4842、4844的液体移除装置4840的底视图。抽吸元件4852位于气刀4842、4844之间,且抽吸元件4845靠近气刀4844的顶点4846。在操作中,前部气刀4844和抽吸元件4845能够协作以移除显微镜载片上的大部分液体体积。能够使用后部气刀4842和抽吸元件4852随后移除残留的液体体积。

[0249] 本文中公开的液体移除装置能够包括能够同时地或顺序地从显微镜载片移除液体的多个抽吸元件。举例来说,多个抽吸元件能够定位在气体帘幕的侧边之间。能够基于气体帘幕的配置选定抽吸元件的数量、位置和间距。例如,两个抽吸元件能够与产生W-形气体帘幕的W-形气刀一起使用。其它数量的抽吸元件能够用于具有其它配置的气刀。

[0250] 图76是根据本技术的实施例两个气刀4910、4912的等轴视图。图77和78是这两个

气刀4910、4912的侧视图。现在参考图76,气刀4910、4912间隔分开以分别产生气体帘幕4920、4922,其限定用于保持液体4916的体积(例如,膜、洼坑等)的封拦(containment)间隙4914。气刀4910、4912能够一起运动以使液体4916的体积沿载片4020平移。例如,气刀4910、4912能够往复运动以使液体4916的体积平移穿过一个或多个标本4930(在图77和78中标识出一个)。图77示出液体4916的体积部分地覆盖一个标本4930,且图78示出液体4916的体积覆盖三个标本4930。能够增大或减小气刀4910、4912之间的距离D,以增大或减小间隙4914的大小。

[0251] 分配器设备及其特征的具体实施例已经出于说明的目的在本文中描述,但是出于清楚起见,未描述各种特征,且在不偏离本公开的情况下,能够做出许多修改。根据本技术的实施例配置的头组件、液体移除装置及其部件能够与多种真空系统、加压气体系统和染色器模块一起使用。例如,结合图71-73讨论的液体移除装置4700、结合图74和图75讨论的液体移除装置4800、4840以及结合图76-78讨论的气刀4910、4912能够并入广泛范围的不同类型的头组件内且与不同类型的真空系统/加压气体系统等流体连通。

[0252] 染色器中热管理的选定示例

出于许多原因,在自动化组织染色系统中实现处理温度的增强的一致性和可控性能够是技术上具有挑战性的。首先,通常的组织学实验室中的温度通常由于加热和空调装备的循环和/或其它因素随时间变化。其次,自动化组织染色系统通常位于接近其它装备(例如,高压釜、遮罩等)的位置,这不一致地引起局部加热和/或冷却。第三,自动化组织染色系统的多样的部件之间和在自动化组织染色系统内执行的多样的操作之间的温度敏感性能够显著地改变。作为另一个考虑,常规自动化组织染色系统中所使用的处理液体往往是高挥发性的,且因此可以在高温下以不可接受的高速率蒸发。蒸发大体上是不受欢迎的,因为除了其它问题之外,其还倾向于与在依赖于温度的处理期间与标本的不一致蒸发冷却、标本的过早干燥以及相关干燥制品、有害臭气和升高的爆炸风险相关联。而且,由于在恒定的相对湿度下,湿球温差随干球温度成比例地增大,所以不一致的蒸发冷却在高温下能够比在低温下成比例地更有问题。除了其它问题,在相对低的温度下的问题包括对于至少一些染色反应的不良(例如,无法接受地缓慢)的反应动力学。

[0253] 假设上文中陈述的相关联的技术挑战中的一些或全部和/或本文中未陈述的其它技术挑战存在,那么在自动化组织染色系统中选定用于增强处理温度的一致性和可控性的策略就并非不重要。在根据本技术的具体实施例配置的系统,这种策略包括加热系统的染色器的内部环境,以引起内部环境的基准(例如,设定位置、稳态和/或平均)温度在大于环境温度的范围内。在升高的温度下而不是在降低的温度下处理标本能够是有利的,例如,因为其能够将处理与环境热变化(即,环境热“噪声”)充分地区别开来而不会不适当地减慢染色和/或其它温度-依赖的标本处理反应的动力学。在升高的温度下处理标本能够实际上改善至少一些标本-处理反应的动力学,且因此可以增加系统吞吐量。作为另一个潜在优点,将染色器的内部环境维持在大于环境温度的范围内的基准温度下可以经由在没有伴随的冷却的情况下的加热来实现。避免冷却系统的复杂性、大体积、动力消耗和/或其它缺点能够是显著的益处。在升高的温度下处理标本的实施例中,蒸发和处理液体相容性的其它挑战能够例如通过选择不同的(例如,挥发性更小)处理液体解决。结合根据本技术的至少一些实施例配置的自动化组织染色系统使用的处理液体的该方面和其它方面的更详细的

讨论在下文中在单独的子章节中提供。

[0254] 用于标本处理的合适的升高的基准温度可以选定为预期的环境温度的上限加上合适的缓冲。大部分组织学实验室环境中的持续温度预期落在从15°C到32°C的范围内。在这些环境中,通常位于接近自动化组织染色系统的位置的装备预期在大部分情形中使系统周围的局部温度增加0°C到4°C。合适的缓冲能够是例如从1°C到14°C。在至少一些情形中,自动化组织染色系统的染色器内或其附近的某些部件(例如,阀)的可靠性可以开始不适当地减少,和/或其它负面后果可以与超过43°C、45°C、50°C的温度或者其它合适的阈值的温度相关联。考虑这些和/或其它因素,根据本技术的至少一些实施例的标本处理(例如,染色)在从37°C到43°C的范围内的基准温度下执行。在具体实施例中,在标本处理(例如,染色)期间,染色器内的内部环境的基准温度是大约40°C。在其它实施例中,能够使用其它合适的基准温度,诸如在从35°C到50°C的范围内的其它合适的基准温度。

[0255] 根据本技术的至少一些实施例配置的系统内的染色器由不同类型的加热器内部加热。例如,根据具体实施例配置的染色器包括主要通过强制对流内部加热染色器的一个或多个加热器,和主要通过自然对流和/或热辐射内部加热染色器的一个或多个加热器。这些加热器可以同时或非同时操作。当存在时,主要通过不同的相应加热模态加热的加热器可以彼此互补。例如,强制对流加热器可以良好地适用于将染色器的内部环境的温度相对迅速地提高到期望的基准温度,而且还易于促进在内部环境内使用的处理液体的不受欢迎的蒸发。相比之下,带有被传导加热的相当大的质量且主要通过自然对流和/或热辐射将热传递到染色器的内部环境的加热器可以相对缓慢地到达期望的基准温度,而且可以良好地适合于在不促进在内部环境内使用的处理液体的不受欢迎的蒸发的情况下随时间维持基准温度。其它协同效应也是可能的。

[0256] 图79是根据本技术的实施例配置的染色器5000的等轴视图。图80-82是横截面视图,其图示染色器5000的内部环境5002内的部件。具体地,图80是沿图79中的线80-80截取的横截面侧视图。图81和82是分别沿图80中的线81-81和82-82截取的横截面平面图。一起参考图79-82,染色器5000能够包括染色器外壳5004,其限定内部环境5002。在图示实施例中,染色器5000包括板5006,其水平地安置在内部环境5002内的中间高度处。板5006能够作用为热质量,其带有足够的大体积(bulk)以调节内部环境5002内的瞬态温度不均匀性的幅值和/或频率。例如,板5006能够具有大于0.5厘米(诸如大于1厘米)的均匀或非均匀厚度。而且,板5006能够由导热材料(诸如铝)制成。这可以加快板5006和内部环境5002内的气体(例如,空气)之间的热传递,这可以相应地加快内部环境5002内的温度非均匀性的平衡。在其它实施例中,能够用具有其它合适的形式、位置和/或组分的热质量替代或补充板5006。在又一些其它实施例中,染色器5000能够没有热质量。

[0257] 板5006能够将内部环境5002至少部分地划分成上部区5002a和下部区5002b。例如,板5006能够按照面积占据上部区5002a和下部区5002b之间的平面分隔(division)的至少50%。替代地,内部环境5002能够不被划分,或者由不同于板5006的划分结构划分。染色器5000能够包括端口5008,载片载体5009能够通过该端口5008被接收到下部区5002b内。端口5008能够包括门5010,其配置成通过倾偏至内部环境5002内而不是通过倾偏远离内部环境5002来打开。这能够是有用的,例如,以防止当门5010打开时,门5010妨碍载片载体5009横向于端口5008的恰好外侧的切换位置的运动。端口5008还能够包括门传感器5011,其配置

成检测门5010是打开的还是关闭的。例如,门传感器5011能够包括两个分离的传感器,其分别检测处于打开配置和关闭配置中的门5010的存在。门传感器5011能够可操作地连接到控制器(未示出),其能够使用来自门传感器5011的信息来管理载片载体5009的机器人式运动。

[0258] 一旦处于内部环境5002内,载片载体5009就能够在下部区5002b内被支撑在板5006中的一对开口5012下方。染色器5000能够包括至少主要地安置在上部区5002a处的处理头部5014(例如,头部组件)。例如,处理头部5014能够从上部区5002a朝向载片载体5009通过开口5012延伸进入下部区5002b内,诸如两个处理头部5014通过一个开口5012且另两个处理头部5014通过另一个开口5012或以另一合适的布置。替代地,处理头部5014能够完全地安置在上部区5002a内。板5006能够具有朝向载片载体5009面向下的第一主要表面5016和面向上的第二主要表面5018。由载片载体5009上的载片5020(标识出一个)承载的标本(未示出)能够相对接近板5006的第一主要表面5016。例如,各个载片5020能够具有主要表面(标本安置在其上),且载片5020的主要表面能够距离板5006的第一主要表面5016小于2厘米、小于3厘米和/或小于5厘米。相比于在内部环境5002的其它部分处的情况,在这种邻近区中板5006的温度调节作用可以更强。

[0259] 染色器5000能够包括一个或多个内部加热器。这些加热器能够单个地配置成主要通过强制对流、自然对流、热辐射或其组合内部加热染色器5000。例如,染色器5000能够包括可操作地联接到板5006的一个或多个传导加热元件5022。在图示实施例中,染色器5000包括四个传导加热元件5022(单个地标记为传导加热元件5022a-5022d),其沿板5006的第二主要表面5018可操作地联接到板5006的横向间隔分开的部分。在其它实施例中,染色器5000能够包括传导加热元件5022或非传导加热元件5022的其它合适的数量、类型和/或位置。能够独立地控制传导加热元件5022。例如,染色器5000能够包括与板5006的相应横向间隔分开的部分可操作地相关联的温度传感器(未示出)。这些温度传感器能够向控制相应的传导加热元件5022的操作的相应反馈控制环路提供输入。额外地或替代地,染色器5000能够包括温度传感器5023,其配置成测量内部环境5002内的空气温度。

[0260] 染色器5000还能够包括一个或多个强制对流加热器5024。在图示实施例中,染色器5000包括安置在下部区5002b内的两个强制对流加热器5024(单个地标识为强制对流加热器5024a和5024b)。在其它实施例中,染色器5000能够包括强制对流加热器5024或非强制对流加热器5024的其它合适的数量、类型和/或位置。单个的强制对流加热器5024能够包括加热元件(未示出)、可操作地(例如,传导性地)联接到加热元件的热沉5026,以及配置成在热沉5026的表面上推进气体(例如,空气)的风扇5028。热沉5026能够由导热材料(例如,铝)制成,且能够包括带有相对高的表面面积的特征,以促进将热传递到所推进的气体。例如,热沉5026能够分别包括向上延伸的圆筒形铝晶须5029(标识出一个)的阵列。风扇5028能够与载片载体5009横向地间隔分开,且配置成向上对角地吹动气体。例如,风扇5028能够定向为具有以偏离水平从20度到70度(诸如偏离水平从30度到60度)的角度的主导输出方向。在具有这种取向的情况下,风扇5028可以倾向于朝向载片载体5009和板5006的第一主要表面5016之间的间隙吹气。在至少一些情形中,气体通过这种间隙的稳定运动可以增强间隙内的温度均匀性。

[0261] 图83是图示根据本技术的实施例的用于操作染色器5000的方法5100的流程图。一

起参考图79-83,方法5100能够以染色器5000处于不活动状态(框5102)开始。在这种状态中,染色器5000能够消耗很少的动力或者不消耗动力。从不活动状态开始,能够预热(warm up)染色器5000(框5104)。预热染色器5000能够包括操作传导加热元件5022和/或强制对流加热器5024,以实现内部环境5002内的合适的基准温度。在至少一些情形中,在注定在内部环境5002内处理的标本经历不涉及使用染色器5000的处理(诸如在干燥烤箱(未示出)内的处理)的同时,预热染色器5000。这可以允许在不延迟标本的处理的情况下预热染色器5000。在染色器5000已预热之后,如果仍然不需要使用染色器5000处理标本,则染色器5000能够维持在待机状态(框5106)中。当处于待机状态时,内部环境5002能够是空的,但是仍然维持在大于环境温度的范围内的基准温度下。在一些实施例,当对包括染色器5000的系统供能且染色器5000不处于使用中时,在所有时间或者几乎所有时间染色器5000均维持在待机状态中。这能够是有用的,例如,以允许染色器5000具有相对低的瓦特数配额,同时仍然准备好用于在能够接受的时间段中根据需要处理标本。当系统包括多个染色器5000时以及在其它情形中,可用于染色器5000的瓦特数配额可以相对小,诸如200瓦特或更少。

[0262] 当载片载体5009被引入内部环境5002内时,能够开始在染色器5000内处理标本(框5108)。引入载片载体5009能够包括打开端口5008、使载片载体5009朝向内部环境5002运动(例如,机器人式地运动)且进入内部环境5002内,以及然后关闭端口5008。一旦处于内部环境5002内,标本就能够被处理(框5110)。下文参考图86提供根据本技术的至少一些实施例的标本处理的描述。在至少一些情形中,在已经处理标本之后,在染色器5000内保持载片载体5009一定时间段(框5112)。这可以是例如,当载片载体5009在离开染色器5000之后将被输送到的处理站仍不可用时的情形。当这种处理站变得可用时,或者在其它合适的时间,能够将载片载体5009从染色器5000移除(框5114)。移除载片载体5009能够包括打开端口5008、使载片载体5009从内部环境5002运动(例如,机器人式地运动)出来,且然后关闭端口5008。其后,方法5100能够包括确定染色器5000是否应当停机。如果不是,则能够使染色器5000退回待机状态直至需要用于处理额外标本为止。

[0263] 在方法5100的全部或合适的部分期间,染色器5000能够被内部加热(诸如通过操作传导加热元件5022和/或强制对流加热器5024)。这能够引起内部环境5002内的平均温度大于环境温度(诸如围绕包括染色器5000的系统的主要外壳(未示出)内的染色器外壳5004的外部的平均环境温度)。传导加热元件5022和/或强制对流加热器5024的操作能够受控以管理内部环境5002内的温度。例如,能够双模态地,逐渐地和/或以使用一个或多个反馈环路的其它合适的方式操作传导加热元件5022和/或强制对流加热器5024。对反馈环路的输入能够包括空气温度的测量(例如,来自温度传感器5023)、固态-材料温度的测量(例如,来自连接到板5006的一个或多个温度传感器)和/或对应于传导加热元件5022和/或强制对流加热器5024的操作的其它合适的动态特性的测量。

[0264] 在一些实施例,传导加热元件5022和强制对流加热器5024共同地操作。在其它实施例中,传导加热元件5022共同地操作,且强制对流加热器5024独立于传导加热元件5022共同地操作。在更多其它实施例中,各个传导加热元件5022中的一个或多个独立地操作,和/或各个强制对流加热器5024中的一个或多个独立地操作。各个传导加热元件5022和/或各个强制对流加热器5024中的至少一些独立操作可以促进调节在内部环境5002内的温度非均匀性。例如,能够异步地操作各个传导加热元件5022,以至部分补偿在板5006

的不同的横向间隔分开的部分之间检测到的温度非均匀性。替代地或额外地,各个传导加热元件5022和各个强制对流加热器5024能够在一些情况中独立地操作且在其它情况中共同地操作。例如,如果内部环境5002内的空气温度超过设定的上阈值,则传导加热元件5022和强制对流加热器5024能够全部停机以防止染色器5000过热。如果所测量的温度持续上升至超出另一阈值,则能够关断通向染色器5000的动力。这能够是有用的,例如,以减少或消除在内部环境5002内热损坏标本的风险。

[0265] 图84是在方法5100期间,内部环境5002内的平均温度(y轴线)相对于时间(x轴线)的绘图5200。类似地,图85是在方法5100期间内部环境5002内的平均气流速度(y轴线)相对于时间(x轴线)的绘图5300。为了说明的简单性起见,图84和85中的平均温度标度、平均气流速度标度和时间标度是任意的。一起参考图79-85,当染色器5000不活动时,平均温度能够与环境温度相同或接近。在该时段期间,能够关闭强制对流加热器5024,且平均气流速度能够低。相比之下,在预热时段期间,能够强有力地操作强制对流加热器5024,平均气流速度能够高,且平均温度能够增加。当平均温度到达用于待机状态的合适的基准温度时,能够基于反馈控制传导加热元件5022和强制对流加热器5024的操作。当染色器5000处于待机状态时,相比于染色器5000正预热时,强制对流加热器5024的工作循环或其它相似的操作参数可以更低。因此,如图85中所示,当染色器5000处于待机状态时,相比于当染色器5000预热时,平均气流速度能够更小。

[0266] 在门5010打开且载片载体5009被引入内部环境5002内之前不久,能够暂停或减缓气体在内部环境5002内的活跃流通,以减少通过端口5008的热损耗。例如,能够关闭或在相对低的水平下操作强制对流加热器5024。这能够坚持直到载片载体5009完全被引入内部环境5002内且门5010再次关闭为止。如图85中所示,在引入载片载体5009的同时,平均气流速度能够相对低,诸如小于0.1米每秒。即使在引入载片载体5009时强制对流加热器5024关闭,自然对流、残留的强制对流和/或其它现象也可以引起平均气流速度大于当染色器5000不活动时的平均气流速度。如图84中所示,在来自强制对流加热器5024的热更少且有通过端口5008的一些热损耗的情况下,当引入载片载体5009时,平均温度可以下降。其后,在载片载体5009处于内部环境5002内且正处理标本时,平均温度能够相对高,诸如大约40°C,或上文所讨论的标本-处理温度的范围的一个内的其它合适的标本-处理温度。当处理标本时,该标本能够至少实质上与内部环境5002热平衡。例如,在处理标本时,标本之间的平均温度差异能够小于3°C(例如,小于2°C)。下文中参考图87和88提供在处理标本时平均温度和平均气流速度的更详细的分解(breakdown)。

[0267] 当在处理之后将标本保持在内部环境5002内时,能够暂停或减缓内部环境5002内的气体的活跃流通。例如,能够关闭或在相对低的水平下操作强制对流加热器5024。这能够是有用的,例如,以减少标本沉浸在其中的液体(例如,调节液体)的不必要的蒸发。当从内部环境5002移除载片载体5009时,强制对流加热器5024能够保持关闭或在相对低的水平下操作,以减少通过端口5008的热损耗。如图85中所示,在保持标本时以及在移除载片载体5009时,平均气流速度能够相对低,诸如小于0.1米每秒。如图84中所示,在来自强制对流加热器5024的热更少的情况下,在保持标本时平均温度能够下降。然后,在通过端口5008的一些热损耗的情况下,平均温度能够持续下降。取决于是否需要染色器5000来处理额外标本,在移除载片载体5009且关闭端口5008之后,平均温度能够朝向当染色器5000不活动时的平

均温度或者在染色器5000处于待机状态的情况下的平均温度发展。

[0268] 图86是图示对应于方法5100(图83)的标本-处理部分的标本-处理方法5400的流程图。方法5400能够包括首先将标本脱蜡(框5402)。接着,能够第一次调节(conditioned)标本(框5404),诸如通过减少标本的疏水性和/或以其它方式化学地制备标本以便染色。然后标本能够经受第一洗涤(框5406)。在第一洗涤之后,标本能够被染色(框5408)(例如,非免疫组织化学染色)且然后经受第二洗涤(框5410)。在一些情形中,染色然后被分化且退化(regressed)(框5412),且标本随后经受第三洗涤(框5414)。在第三洗涤之后,或者如果不执行染色分化和退化则直接在第二洗涤之后,染色能够固着且其色彩被调整(框5416),诸如通过蓝化或紫化。然后标本能够经受第四洗涤(框5418)。接着,标本能够被对比染色(框5420),且然后经受第五洗涤(框5422),其也能够用作分化和退化对比染色。最后,能够第二次调节标本(框5424),诸如通过增加标本的疏水性和/或以其它方式化学地制备标本以便加盖片。

[0269] 图87是在方法5400期间,内部环境5002内的平均温度(y轴线)相对于时间(x轴线)的绘图5500。类似地,图88是在方法5400期间内部环境5002内的平均气流速度(y轴线)相对于时间(x轴线)的绘图5600。为了说明的简单性起见,图87和88中的平均温度标度、平均气流速度标度和时间标度是任意的。一起参考图79-88,在脱蜡、第一转移和第一洗涤期间,能够强有力地操作强制对流加热器5024,平均气流速度能够相对高,且平均温度能够稳定地增加。在第一洗涤完成的时候,平均温度和平均气流速度能够稳定在相应的基准值下。如果脱蜡、第一转移和第一洗涤不包括在方法5400中(例如,当方法5400基于“仅染色”方案时),能够保持标本直到达到基准温度为止。

[0270] 在染色期间,能够暂停或减缓内部环境5002内的气体的活跃流通。例如,能够关闭或在相对低的水平下操作强制对流加热器5024。这能够是有用的,例如,以在相对长的孵育期间减少标本沉浸在其中的染色液体的不必要的蒸发。如图88中所示,染色期间的平均气流速度能够相对低,诸如小于0.1米每秒。如图87中所示,在来自强制对流加热器5024的热更少(或更少)的情况下,平均温度能够下降。在第二洗涤期间,平均气流速度能够相对高且平均温度能够增加。其后,平均气流速度和平均温度能够稳定在相应的基准值下直到第二转移为止。在第二转移期间,在保持标本时,强制对流加热器5024的操作能够朝向上文参考图84和85所描述的操作过渡。例如,在第二转移期间,能够关闭或在相对低的水平下操作强制对流加热器5024。

[0271] 在一些实施例中,能够调整在方法5400的不同部分期间的平均温度,以影响使用染色器5000处理的标本的属性。例如,能够选定在紧接着染色之前和/或在染色期间的平均温度以控制所得的染色的强度。类似地,能够选定在紧接着对比染色之前和/或在对比染色期间的平均温度以控制所得的对比染色的强度。替代地或额外地,能够彼此结合地选定这些平均温度,以便控制染色的标本的颜色平衡。例如,紧接着染色之前和/或在染色期间的平均温度能够选定成与紧接着对比染色之前和/或在对比染色期间的平均温度相同或者不同。在其它实施例中,在方法5400的不同部分期间的平均温度能够不能够调整。

[0272] 标本根据其处理的方案能够具有一个或多个温度部件。例如,给定方案可以规定用于染色的平均温度和用于对比染色的平均温度。当根据方案处理标本时,能够控制传导加热元件5022和强制对流加热器5024的操作以实现规定的温度。能够基于针对标本的期望

属性的用户指示自动地计算平均温度。例如,用户可以从标本属性(例如,染色强度的等级)的清单中选择,且系统可以独自或结合用于实现选定属性所必须的适当时间来计算适当的温度。属性能够包括例如染色强度、染色色彩、对比染色强度、对比染色色彩和/或染色颜色平衡。在其它实施例中,能够手动输入平均温度。至于在系统内执行的其它合适的操作,控制器(未示出)能够使用处理电路(也未示出)来执行以非瞬态形式储存在存储器(也未示出)上的计算机可读指令,以控制染色器5000内的加热和相关操作。

[0273] 标本-处理液体的选定示例

使用自动化组织系统的标本处理可以包括使标本和一系列液体接触。该系列的液体能够包括例如:脱蜡液体、调节液体、染色试剂、染色-分化试剂、染色-固定试剂、对比染色试剂、洗涤液体和加盖片液体。参考图86,在脱蜡期间,标本嵌入其中的石蜡组分能够至少部分地被移除,从而暴露标本以便进一步的处理。在至少一些情形中,脱蜡包括将脱蜡液体分配到分别承载标本的载片上的重复(iteration)(例如,4、5、6、7、8或其它合适数量的重复),从而允许分配的脱蜡液体保持与石蜡组分(标本嵌入其中)接触合适的时间段,以便将石蜡组分的一部分溶液化(例如,在脱蜡液体呈具有至少部分地由表面张力维持的形状的洼坑的形式时),且然后连同石蜡组分的溶液化的部分一起移除所分配的脱蜡液体。所分配的脱蜡液体与标本接触期间的的时间能够是例如在从15秒到45秒的范围内的时间。在具体示例中,该时间是30秒。常规脱蜡液体至少通常包括二甲苯,其具有相对高的毒性和挥发性以及相对低的闪点。二甲苯的常规替代物包括单萜,诸如苧烯和蒎烯。尽管单萜往往比二甲苯毒性更小,但是单萜的其它性质可以非常类似于二甲苯的性质。例如,单萜可以具有相对高的挥发性和相对低的闪点。

[0274] 在升高的基准温度下操作自动化组织系统的染色器可以预先排除二甲苯、单萜和其它常规脱蜡液体的使用或者至少使上述使用复杂化,诸如通过加剧这些脱蜡液体的成问题的蒸发。然而,升高的基准温度也可以促进不同的脱蜡液体(诸如在环境温度下将是石蜡组分的相对不良溶剂的脱蜡液体)的使用。代替二甲苯或单萜,根据本技术的至少一些实施例选定或制定的脱蜡液体包括一种或多种烷烃,诸如一种或多种石油馏分烷烃。相比于常规脱蜡液体(诸如二甲苯和单萜)的毒性和挥发性以及闪点,这些脱蜡液体的毒性和挥发性能够更低,且这些脱蜡液体的闪点能够更高。由于这些和/或其它不同,根据本技术的实施例选定或制定的脱蜡液体能够相对良好地适合于在升高的基准温度下操作的染色器中使用。

[0275] 除了或代替相对良好地适合于在升高的基准温度下操作的染色器中使用,根据本技术的至少一些实施例选定或制定的脱蜡液体也良好地适用于二甲苯、单萜和其它常规脱蜡液体不适用的其它用途。作为示例,根据本技术的至少一些实施例选定或制定的脱蜡液体良好地适用于在载片的标本-支承表面上形成疏水性屏障。在脱蜡之后的标本处理期间,这些疏水性屏障能够至少部分阻止疏水性更小(例如,亲水性)的液体的不受欢迎的运动。上文参考图36-38讨论了形成疏水性屏障以便减少载片的标本-支承表面上的标记的润湿。疏水性屏障的其它用途也是可能的。

[0276] 根据本技术的至少一些实施例选定或制定的脱蜡液体具有按照体积大于50%的C9-C18烷烃浓度,诸如按照体积大于50%的C10-C16烷烃浓度。烷烃浓度能够包括单烷烃或多烷烃。而且,烷烃能够是线性的、支链的、环的或者其它合适的形式。根据本技术的至少一

些实施例选定或制定的脱蜡液体具有按照体积从10%到30%的C14-C16烷烃浓度和按照体积从70%到90%的C9-C15烷烃浓度。例如,根据本技术的具体实施例选定或制定的脱蜡液体包括按照体积20%的C14-C16烷烃石油馏分物和按照体积80%的C9-C15烷烃石油馏分物。合适的C14-C16烷烃石油馏分物包括例如能够从沙索有限公司(Sasol Limited)(南非,约翰内斯堡)获得的Linpar[®] 1416V。合适的C9-C15烷烃石油馏分物包括例如能够从Calumet Specialty Products Partners, L.P.(印第安纳波利斯,印地安纳)获得的Drakesol[®] 165AT。根据本技术的实施例选定或制定的这些和其它脱蜡液体的闪点能够大于80°C,诸如大于100°C。

[0277] 与完全没有萜烯不同,根据本技术的一些实施例选定或制定的脱蜡液体包括单萜(例如,柠檬烯或蒎烯)或者其它合适的萜烯连同挥发性更小的组份。萜烯例如能够良好地适用于溶解石蜡,且挥发性更小的组份能够良好地适用于形成疏水性屏障。合适的挥发性更小的组份的示例包括脂质,诸如菜油(例如,花生油)。根据本技术的具体实施例选定或制定的脱蜡液体包括80%的柠檬烯和20%的菜油。在至少一些情形中,这些脱蜡液体可以生物降解。

[0278] 在脱蜡之后,标本可以具有残留的疏水性,其将与染色不相容。在脱蜡之后,标本的第一调节能够包括减少这种疏水性。在至少一些情形中,第一调节包括将调节液体分配到载片上,从而允许所分配的调节液体在合适的时间段内保持与标本接触,以便完全或递进地调节标本(例如,在调节液体呈具有至少部分由表面张力维持的形状的洼坑的形式时),且然后移除所分配的调节液体。所分配的调节液体与标本接触的期间的的时间能够是例如在从5秒到15秒的范围内的时间。在具体示例中,该时间是10秒。调节液体能够是在疏水性脱蜡液体和水两者中都能够溶解的液体。

[0279] 用于在脱蜡之后且在染色之前调节标本的常规方法至少通常包括使标本与无水乙醇且然后与具有降低的乙醇浓度和增加的水浓度的分级乙醇和水混合物接触。例如,常规方法可以包括使标本与无水乙醇,然后与95%乙醇和5%水的混合物,且然后与90%乙醇和10%水的混合物接触。与无水乙醇的初始接触可以用作置换脱蜡液体。与分级乙醇和水的混合物的后续接触可以用作制备标本以便与水溶液接触。在没有与无水乙醇的初始接触的情况下,残留的脱蜡液体将很可能存留。在没有与分级乙醇和水的混合物的后续接触的情况下(即,如果在使标本与无水乙醇接触之后使标本直接与水溶液接触),则将很可能损坏精细的标本。

[0280] 出于若干原因,在常规方法中用于调节已脱蜡标本的无水乙醇以及分级乙醇和水混合物的使用是成问题的。乙醇,类似于二甲苯和单萜,具有相对低的闪点和相对高的挥发性。出于这些和/或其它原因,乙醇可以不适合于在倾向于加剧成问题的蒸发的升高的基准温度下使用。乙醇的成问题的蒸发甚至可以在环境温度下发生。而且,无水乙醇容易从空气吸收湿气。出于这种原因,与储存和使用无水乙醇相关联的规程往往是繁重的。作为又一个缺点,用于无水乙醇的和用于每一个不同的分级乙醇和水混合物的单独管道和/或其它单独部件能够可观地增加自动化组织系统的成本、复杂度和/或体积。

[0281] 代替无水乙醇以及分级乙醇和水混合物,根据本技术的至少一些实施例选定或制定的调节液体包括一种或多种乙二醇醚,诸如一种或多种丙烯基乙二醇醚(例如,丙二醇醚、二(丙二醇)醚和三(丙二醇)醚)、乙烯基乙二醇醚(例如,乙烯乙二醇醚、二(乙烯乙二醇)

醚和三(乙烯乙二醇)醚),及其功能类似物。相比于诸如乙醇以及分级乙醇和水混合物的常规调节液体的闪点和挥发性,这些调节液体的闪点和挥发性能分别更高和更低。由于这些和/或其它不同,根据本技术的实施例选定或制定的调节液体能够相对地良好地适用于在升高的基准温度下使用。而且,相对于无水酒精,根据本技术的实施例选定或制定的调节液体可以具有更长的储藏寿命,且可以具有很少的(如果有)专用储存和使用要求。

[0282] 在至少一些情形中,根据本技术的实施例选定或制定的调节液体配置成在单个配方(formulation)中使用。例如,在这些情形中,可能在没有阻碍的情况下使标本与一个或多个体积的单个配方的调节液体接触,以便置换脱蜡液体(例如,C9-C18烷烃)的残留量,且然后在标本和稀释配方的调节液体之间没有介入接触的情况下,使标本与水洗接触。对这些标本的损坏的风险可以是能够忽略的,或者至少小于如果在与无水乙醇接触之后直接使标本与水溶液接触的情况下的损坏的风险。而且,使用根据本技术的实施例选定或制定的调节液体调节标本中所涉及的操作的数量可以小于使用常规调节液体的情况下所涉及的操作的数量。例如,在根据本技术的至少一些实施例的方法中调节标本包括将调节液体分配到分别承载标本的载片上的三个或者更少的重复,从而允许所分配的调节液体在合适的时间段内保持与标本接触,以便完全地或递增地调节标本,且然后移除所分配的调节液体。根据本技术的具体实施例的标本-处理方法包括两个这种重复。相比之下,通常的常规标本-处理方法包括五个或更多的对应重复。与根据本技术的至少一些实施例的标本-处理方法中的调节相关联的相对低的重复数量能够增加标本-处理吞吐量和/或具有其它益处。

[0283] 根据本技术的至少一些实施例选定或制定的调节液体相比于一元醇或水的体积浓度具有更大体积浓度的多元醇。例如,调节液体能够是非水的,且能够包括按照体积大于50%的乙二醇醚,诸如按照体积大于50%的二(丙二醇)醚和/或三(丙二醇)醚。根据具体实施例选定或制定的非水调节液体至少实质上排他地包括二(丙二醇)甲醚和二(丙二醇)丙醚的混合物。根据本技术的其它实施例选定或制定的非水调节液体至少实质上排他地包括二(丙二醇)丙醚。合适的乙二醇醚包括例如,能够从陶氏化学公司(Dow Chemical Company)(密歇根州,米德兰)获得的乙二醇单丁醚(DOWANOL)产品。根据本技术的实施例选定或制定的这些和其它调节液体能够具有大于70°C,诸如大于80°C的闪点。

[0284] 在脱蜡和调节之后,第一洗涤能够包括将洗涤液体分配到载片上的重复(例如,2、3或其它合适数量的重复),从而允许所分配的洗涤液体在合适的时间段内保持与标本接触,以便完全地或递增地洗涤标本(例如,当洗涤液体呈具有至少部分由表面张力维持的形状的洼坑的形式时),且然后移除所分配的洗涤液体。所分配的洗涤液体与标本接触的期间的时间能够是例如在从5秒到15秒的范围内的时间。在根据本技术的具体实施例的标本-处理方法中,该时间为10秒。传统地,使用纯去离子水作为洗涤液体。相比之下,根据本技术的实施例选定或制定的洗涤液体能够包括去离子水以及溶剂。溶剂例如能够是诸如丙二醇的多元醇。例如,洗涤液体能够包括按照体积从40%到60%的多元醇,诸如按照体积从40%到60%的丙二醇。如下文进一步讨论的,洗涤液体中的溶剂能够与在第一洗涤之后接触标本的其它液体中所包括的溶剂相同、属于相同的化学类别或者以其它方式在功能上类似。在洗涤液体中包括溶剂能够有用于调节标本以便接触这些其它液体。如下文中所讨论的,在至少一些情形中,除了洗涤之外,洗涤液体也用于对比染色分化和退化。在这些情形中,能够选定洗涤液体中的溶剂浓度以既促进洗涤液体用于对比染色分化和退化的性能,也促进与其

它标本-处理液体的相容性。

[0285] 根据本技术的至少一些实施例选定或制定的洗涤液体包括表面活性剂,以促进洗涤液体在载片的标本-支承表面上的扩展。表面活性剂能够选定为对第一洗涤之后的标本-处理操作具有小的或者没有负面影响。例如,表面活性剂能够是非离子的,以便减少或者防止不受欢迎的缓冲。在至少一些情形中,表面活性剂包括乙氧基酒精和/或乙二醇醚。合适的乙氧基酒精表面活性剂包括例如能够从美国空气化工产品有限公司(Air Products and Chemicals, Inc.)(艾伦顿,宾夕法尼亚州)获得的TOMADOL[®] 900和能够从斯泰潘公司(Stepan Company)(诺斯菲尔德,伊利诺斯州)获得的Merpol SH[®]。合适的乙二醇醚表面活性剂包括例如能够从陶氏化学公司(米德兰,密歇根州)获得的TERGITOL[®]NP-9。

[0286] 在第一洗涤之后,对标本染色能够包括将染色试剂分配到载片上,从而允许所分配的染色试剂在合适的染色孵育时间内保持与标本接触,以便对标本染色(例如,在染色试剂呈具有至少部分由表面张力维持的形状的洼坑的形式时),且然后移除所分配的染色试剂。染色孵育时间能够例如在从1分钟到20分钟的范围内。在根据本技术的特定实施例的标本-处理方法中,染色孵育时间为2分钟。能够选定或制定染色试剂,以充分地染色标本的细胞核组份,而不引起标本的非细胞核组份的不能接受的染色或者其他形式的不能接受的非特异性背景染色。染色试剂能够是非免疫组织化学染色试剂,诸如包括苏木精/苏木因、媒染剂和溶剂的非免疫组织化学染色试剂。溶剂能够作用为维持溶液中的苏木因和苏木因-媒染剂络合物。在常规染色试剂中,溶剂通常是乙醇。如上文结合调节液体所描述的,乙醇在自动化组织系统(诸如包括配置成在升高的基准温度下操作的染色器的自动化组织系统)中的使用能够成问题。而且,染色孵育往往相对长,这可以加剧乙醇的迅速蒸发的倾向的潜在负面影响。

[0287] 代替乙醇,根据本技术的至少一些实施例选定或制定的染色试剂包括多元醇,诸如乙二醇、丙二醇或其组合。例如,染色试剂能够包括按照体积大于10%的多元醇,诸如按照体积从10%到40%的多元醇。如下文所讨论的,根据本技术的至少一些实施例选定或制定的染色试剂包括相对低的媒染剂浓度。这能够允许使用相对高的溶剂浓度,诸如按照体积大于20%的浓度。在带有一般的或高的媒染剂浓度的常规染色试剂中,溶剂的这些浓度可以阻碍媒染剂充分地溶解。

[0288] 能够影响苏木精染色的强度和选择性(selectivity)的变量包括染色试剂的pH、染色试剂中媒染剂的浓度、染色试剂中苏木精/苏木因的浓度以及染色孵育温度。染色试剂的pH、染色试剂中苏木精/苏木因的浓度和染色孵育温度倾向于独立地与染色强度增大的速率成正比,同时染色试剂中媒染剂的浓度倾向于与染色强度增大的速率成反比。总体地,染色强度增大的速率与染色选择性成反比。因此,染色试剂的pH、染色试剂中苏木精/苏木因的浓度和染色孵育温度倾向于独立地与染色选择性成反比,同时染色试剂中媒染剂的浓度倾向于与染色选择性成正比。相同的相关性也可以应用于染色试剂的pH、染色试剂中苏木精/苏木因的浓度和染色试剂中媒染剂的浓度对储藏寿命的影响。

[0289] 染色强度增大的更大速率、更大的染色选择性和更长的储藏寿命都往往是期望的性质。例如,染色强度增大的更大的速率可以提高标本-处理吞吐量,更长的储藏寿命可以增强对用户的便利性,且更大的染色选择性可以增强染色品质。尽管能够独立地考虑影响这些特征的变量,但是它们可能实际上高度相关。根据本技术的实施例选定或制定的染色

试剂的属性可以允许染色试剂利用这些变量之间的相互关系中的一者或多者,以增强染色速度、染色选择性和储藏寿命的平衡。而且,根据本技术的至少一些实施例选定或制定的染色试剂具有促进经由时间和/或温度调整细胞核染色的色彩和/或强度的性质。这些染色试剂能够良好地适合于在根据本技术的实施例配置的自动化组织系统中的具有温度-受控的内部环境的至少一些染色器中使用。

[0290] 在苏木精染色期间,染色强度可以稳定地增加直至达到平衡为止。在平衡时,从染色试剂到标本上的苏木因-媒染剂络合物的沉积的速率和从标本到染色试剂中的苏木因-媒染剂络合物的释放的速率可以近似相等。平衡时的染色强度往往高度取决于染色试剂中的苏木精/苏木因浓度。带有相对低的苏木精/苏木因浓度的染色试剂可以在相对低的染色强度下达到平衡。因此,即使在长的染色孵育时间之后,这些染色试剂也可能不能够产生深染色。与使用带有相对高的苏木精/苏木因浓度的染色试剂的用于产生浅染色的低染色孵育时间过于难以控制的常规假定结合,这激发了两种或更多种不同配方的苏木精/苏木因染色试剂的常规使用,以便产生完整范围的苏木精染色强度。例如,用于产生完整范围的苏木精染色强度的常规的一组染色试剂至少通常包括:带有相对高的苏木精/苏木因浓度的一种或多种染色试剂,以便产生使用带有相对低的苏木精/苏木因浓度的染色试剂不能够产生的深染色;和带有相对低的苏木精/苏木因浓度的一种或多种染色试剂,以便产生被认为使用带有相对高的苏木精/苏木因浓度的染色试剂过于难以产生的浅染色。

[0291] 根据本技术的实施例配置的自动化组织系统和选定或制定为与这些系统一起使用的液体组可以能够使用单个苏木精染色试剂配方可靠地实现完整范围的苏木精染色强度。例如,用这些系统能够实现的对染色孵育时间的控制可以使得能够使用带有相对高的苏木精/苏木因浓度的染色试剂可靠地实现浅染色。因此,根据本技术的至少一些实施例选定或制定的染色试剂能够具有相对高的苏木精/苏木因浓度,诸如在从5到6.5克每升的范围内的、在从5.75到6.3克每升的范围内的或者在其它合适的范围内的苏木精/苏木因浓度。在至少一些情形中,染色试剂的苏木精/苏木因浓度被选定成在不由于沉淀物的形成而不能接受地减少储藏寿命的情况下尽可能地高。染色试剂还能够包括碘酸钠或其它合适的氧化剂,以化学地加速苏木精成为苏木因的成熟。染色试剂中的碘酸钠的浓度能够是例如按重量计小于10%。

[0292] 具有相对高的苏木精/苏木因浓度的染色试剂的使用能够有利地减少染色孵育时间,且因此增加标本-处理吞吐量。预期这种优点即使关于具有相对低的pH的染色试剂也可以存在。因此,可能可以在没有不适当地牺牲染色速度的情况下,利用相对低的pH在染色选择性上的预期益处。具有相对高的苏木精/苏木因浓度的染色试剂和根据本技术的实施例选定或制定的其它染色试剂的pH能够例如在从2.4到2.6的范围内、在从2.45到2.54的范围内或在其它合适的范围内。在至少一些情形中,pH被选择为在不造成对标本的不能接受的损坏(诸如由于标本内的脂质的酸水解而造成的损坏)的风险的情况下尽可能低。这些染色试剂能够缓冲或无缓冲。当缓冲时,染色试剂能够包括合适的缓冲剂,诸如酞酸、氯醋酸盐、硫酸盐、甘氨酸和丙氨酸。

[0293] 根据本技术的至少一些实施例选定或制定的染色试剂具有对温度的增强的敏感性。当在根据本技术的至少一些实施例配置的自动化组织系统的温度-受控染色器中使用,能够独自使用染色孵育温度或结合染色孵育时间使用染色孵育温度以控制染色强度。

总体地,更高的温度可以引起染色速度增加和染色选择性降低,且更低的温度可以引起染色速度降低且染色选择性增加。温度还能够影响平衡下的染色强度。在至少一些情形中,根据本技术的实施例选定或制定的温度依赖的染色试剂具有相对低的媒染剂浓度。相比于使用具有更高的媒染剂浓度的染色试剂在平衡下的染色强度,使用这些染色试剂在平衡下的染色强度可以对温度显著地更加敏感。

[0294] 预期使用具有相对低的媒染剂浓度的染色试剂的染色能够在不同的染色孵育温度下达到平衡,以实现完整范围的染色强度。替代地,使用这些染色试剂的染色能够在其到达平衡之前被中止,且能够一起使用温度和时间以实现完整范围的染色强度内的一些或全部强度。在至少一些情形中,能够容易地调改染色孵育温度和时间。因此,用户可以能够根据环境使用单个染色试剂且选择温度以便以一些染色选择性为代价优选染色速度,或者以一些染色速度为代价优选染色选择性。在根据本技术的实施例选定或制定的温度依赖染色试剂中的媒染剂的合适的浓度能够小于染色试剂中的苏木精/苏木因的浓度的150%(例如,小于125%或小于100%)。媒染剂能够是铝盐,诸如水合硫酸铝。能够使用其它金属(例如,铁、铜、钒、钼、钨、铟、镍、锌、钡、钴和锰)的盐来代替铝盐,以实现不同的染色色彩和/或选择性。

[0295] 根据本技术的实施例选定或制定的染色试剂能够包括除溶剂、苏木精/苏木因、缓冲剂和媒染剂之外的其它合适的组份。例如,染色试剂能够包括一种或多种抗氧化剂。抗氧化剂能够是有用的,例如,以减少沉淀物的形成,且因此延长染色试剂的储藏寿命。当存在时,除了其它之外,合适的抗氧化剂包括酚类抗氧化剂,诸如没食子酸和对苯二酚。如其它示例一样,染色试剂能够包括一种或多种稳定剂,诸如 β -环糊精或其它合适的环糊精。根据本技术的具体实施例选定或制定的染色试剂包括747 mL的去离子水、252.7 mL的乙二醇、6.06克的苏木精、0.65克的碘酸钠、26.67克的水合硫酸铝、9.32克的对苯二酚和11.35克的 β -环糊精。

[0296] 在染色之后,能够使用第二洗涤以从标本移除残留的染色试剂且将标本的液体内容物的pH充分地提高以中止进一步的染色。第二洗涤能够包括使用相同的洗涤液体和上文针对第一洗涤所讨论的规程。在第二洗涤之后,能够执行染色分化以从黏液素和标本的其它非细胞核部分至少部分移除染色。在至少一些情形中,用以减轻标本的细胞核染色的染色退化结合染色分化发生。染色分化和退化能够包括将染色-分化液体分配到载片上,从而允许所分配的染色-分化液体在合适的时间段内保持与标本接触,以便引起足够的染色分化和退化(例如,在染色-分化液体呈具有至少部分由表面张力维持的形状的洼坑的形式时),且然后移除所分配的染色-分化液体。所分配的染色-分化液体与标本接触的期间的时间能够是例如在从30到120秒的范围内的时间。

[0297] 染色-分化液体能够是酸性的,且能够包括去离子水、酸(例如,乙酸)和溶剂。与洗涤液体和染色试剂一样,溶剂能够是多元醇,诸如乙二醇、丙二醇或其组合。例如,染色-分化液体能够包括按照体积大于10%的多元醇,诸如按照体积从10%到40%的多元醇。至少一些常规染色-分化液体的使用,尤其是结合相对长的染色-分化孵育的使用可以导致对标本内的结构的形态学损坏。在根据本技术的至少一些实施例配置的染色-分化液体中的多元醇溶剂的使用可以帮助针对该类型的形态学损坏调节这些结构。此外或替代地,根据本技术的实施例配置的染色-分化液体能够包括相对低的酸浓度,以进一步减小引起对标本内的

结构的形态学损坏的可能性。例如,这些染色-分化液体的pH能够大于2.5,诸如大于2.7。根据本技术的具体实施例选定或制定的染色-分化液体包括大约700 mL去离子水、4 mL冰醋酸和250 mL的丙二醇。染色-分化液体的pH能够例如在从2.9到3.1的范围内。

[0298] 在至少一些情形中,除了用于染色分化和退化之外,染色-分化液体也能够用于移除和/或减少自动化组织系统的部件内的包含苏木精的沉淀物的形成。例如,在这些情形中,能够使染色-分化液体冲过通常承载染色试剂的系统的管线和其它部件,以移除和/或减少包含苏木精的沉淀物的形成。除了使用染色-分化液体之外或代替使用染色-分化液体,出于该目的和/或其它目的,根据本技术的实施例配置的系统能够使用一种或多种其它清洁液体。根据本技术的具体实施例选定或制定的清洁液体包括大约480 mL去离子水、500 mL丙二醇和16.67 mL 6N盐酸。根据本技术的另一实施例选定或制定的清洁液体包括450 mL去离子水、500 mL丙二醇、59克柠檬酸三钠二水合物和50 mL 1N盐酸。

[0299] 在染色分化和退化之后,第三洗涤能够用于从标本移除残留的染色-分化液体。第三洗涤能够包括使用上文中在第一洗涤和第二洗涤的背景中讨论的相同的洗涤液体和规程。在第三洗涤之后,染色固定和色彩调整(例如,蓝化或紫化)能够包括将标本暴露于倾向于稳定苏木精-媒染剂-DNA络合物且改变染色色彩的环境。染色固定和色彩调整能够包括将染色-固定试剂分配到载片上,从而允许所分配的染色-固定试剂在合适的时间段内保持与标本接触,以便引起足够的染色固着和色彩调整(例如,在染色-固定试剂呈具有至少部分由表面张力维持的形状的洼坑的形式时),且然后移除所分配的染色-固定试剂。所分配的染色-固定试剂与标本接触的期间的时间能够是例如大约30秒。染色-固定试剂能够包括碱溶液(例如,缓冲碱溶液)和溶剂。与洗涤液体、染色试剂和染色-分化液体一样,溶剂能够是多元醇,诸如乙二醇、丙二醇或其组合。例如,染色-固定试剂能够包括按照体积大于10%的多元醇,诸如按照体积从10%到60%的多元醇。根据本技术的具体实施例选定或制定的染色-固定试剂包括大约700 mL去离子水、12.1克的三羟甲基氨基甲烷、28.4 mL盐酸和250 mL丙二醇。

[0300] 能够选定染色-固定试剂的pH以改变染色的色彩。例如,相比于具有更低pH的染色-固定试剂,具有更高pH的染色-固定试剂能够引起向蓝颜色的更迅速的发展。因此,给定标本暴露于染色-固定试剂的设定时间段,如果染色-固定试剂具有相对高的pH(例如,大于9),则所得的染色可以是蓝色,而如果染色-固定试剂具有相对低的pH(例如,小于8),则所得的染色可以是紫色。而且,当标本暴露于染色-固定试剂的期间的时间段相对长,且染色-固定试剂具有相对低的pH(例如,小于8)时,则能够使用染色固定和色彩调整期间的温度来改变染色色彩,诸如蓝化的相对水平。如上文在改变温度以调整染色强度的背景下所描述的那样,相比于在标本-处理期间所使用的液体的性质(例如,pH),能够更方便地调整温度。因此,经由温度控制色彩的能力能够是有用的特征。温度调整还能够结合pH调整使用以实现期望的色彩,诸如期望的蓝色水平。

[0301] 在染色固定和色彩调整之后,第四洗涤能够用于从标本移除残留的染色-固定试剂。第四洗涤能够包括上文在第一、第二和第三洗涤的背景中所讨论的相同洗涤液体的使用。在至少一些情形中,相比于第一、第二和第三洗涤,第四洗涤包括更大数量的重复,诸如三个而不是两个。在第四洗涤之后,对比染色标本能够包括将对对比染色试剂分配到载片上,从而允许所分配的对比染色试剂在合适的对比染色孵育时间内保持与标本接触,以便对比

染色标本(例如,在对比染色试剂呈具有至少部分由表面张力维持的形状的洼坑的形式时),且然后移除所分配的对比染色试剂。对比染色孵育时间能够是例如在从30秒到5分钟的范围内的时间。在根据本技术的具体实施例的标本-处理方法中,该对比染色孵育时间为2分钟。

[0302] 能够选定或制定对比染色试剂以充分地对比染色标本,诸如以允许细胞质和结缔组织之间的适当分化。而且,能够进一步选定或制定对比染色试剂以实现期望的染色色彩,诸如以具有引起期望的染色色彩的pH。根据本技术的实施例选定或制定的对比染色试剂能够包括去离子水、对比染色染料(例如,伊红)和溶剂以维持溶液中的对比染色染料。如洗涤液体、染色试剂、染色-分化液体和染色-固定试剂那样,溶剂能够是多元醇,诸如乙二醇、丙二醇或其组合。例如,对比染色试剂能够包括按照体积大于30%的多元醇,诸如按照体积从30%到70%的多元醇,以及在一些情形中,从40%到60%的多元醇。根据本技术的具体实施例选定或制定的对比染色试剂包括大约500 mL去离子水、750毫克的伊红Y、1 mL的冰醋酸和500 mL的丙二醇。对比染色试剂能够具有例如在从3.65到4.25的范围内的pH。该pH可以低于常规伊红对比染色试剂的pH。相比于在乙醇中,在丙二醇中能够例如能够防止伊红Y在更低的pH值(例如,小于4的pH值)下转换成自由酸。根据本技术的其它实施例选定或制定的对比染色试剂能够包括更高浓度的伊红,诸如每升5.4克伊红Y的浓度。这些对比染色试剂例如能够严重依赖于退化以实现期望的对比染色强度。

[0303] 在对比染色之后,能够使用第五洗涤以从标本移除残留的对比染色试剂。第五洗涤还能够用于分化和退化对比染色。当对比染色是伊红对比染色时,对比染色分化能够引起标本内的红细胞、胶原和肌肉或上皮细胞的细胞质染色成三种不同色调的粉红色,其中细胞质具有最浅的色调,红细胞具有最深的色调,且胶原具有中间色调。常规对比染色分化和退化至少通常结合使标本脱水来执行。例如,常规对比染色分化和退化至少通常包括使标本与具有增加浓度的乙醇和降低浓度的水的分级乙醇和水混合物接触,且然后使标本与无水酒精接触。

[0304] 第五洗涤能够包括上文在第一、第二、第三和第四洗涤的背景中所讨论的相同洗涤液体的使用。在一些情形中,第五洗涤的一个或多个重复的持续时间能够调整,以控制对比染色分化和退化的水平。例如,第五洗涤能够包括第一重复,在此期间标本暴露于洗涤液体大约20秒,继之以第二重复,在此期间,标本暴露于洗涤液体从30到80秒的范围内的时间段。在根据本技术的具体实施例的标本-处理方法中,在第二重复期间标本暴露于洗涤液体的时间段为50秒。第一重复能够主要作用为从标本移除残留的对比染色试剂。第二重复能够主要作用为允许对比染色的可变的分化和退化。伊红染色往往对与对比染色分化和退化期间的蒸发相关联的不均匀性相对敏感。因此,在至少一些情形中,在第五洗涤期间标本接触洗涤液体的期间的总时间小于100秒。用于对比染色分化和退化的洗涤液体的性能能够影响其配方。例如,在洗涤液体中显著地大于50%的水浓度可以倾向于引起非标准对比染色分化,诸如标本的细胞质比标本的红细胞更深。在洗涤液体中显著地小于50%的水浓度可以倾向于产生不恰当水平的对比染色分化和退化。因此,如上文所述,洗涤液体能够具有大约50%,诸如50%±3%的水浓度。

[0305] 在第五洗涤之后,标本能够具有将与加盖片不相容的残留的亲水性。第五洗涤之后的标本的第二调节能够包括减少这种亲水性。在至少一些情形中,第二调节包括将调节

液体分配到载片上,从而允许所分配的调节液体在合适的时间段内保持与标本接触,以便完全地或递增地调节标本(例如,在调节液体呈具有至少部分由表面张力维持的形状的洼坑的形式时),且然后移除所分配的调节液体。所分配的调节液体与标本接触的期间的的时间能够是例如在从5秒到15秒的范围内的时间。在具体示例中,该时间为10秒。调节液体能够是在第一调节期间所使用的相同调节液体。在至少一些情形中,除了良好地适用于改变标本的疏水性/亲水性之外,调节液体还良好地适用于在第五洗涤和加盖片之间的时间段期间保护标本。例如,二(丙二醇)醚和三(丙二醇)醚(例如,三(丙二醇)丁基醚)和根据本技术的实施例选定或制定的其它调节液体可以优于二甲苯,以便在该时间段期间防止组织的潜在破坏性干燥。因此,这些调节液体的使用可以减少或消除对该时间段的长度的限制。这能够是有用的,例如,以减少对前后紧接(lockstep)的工艺管理的时间约束,和/或以提供时间窗口,在该时间窗口期间,能够在标本上执行额外的操作。

[0306] 如上文所讨论的,用于加盖片的标本的常规调节至少通常结合使用分级乙醇和水混合物继之以无水乙醇的对比染色分化执行。此后,标本至少通常与二甲苯接触以停止对比染色分化,并且以进一步调节标本以便与加盖片粘合剂相互作用。然而,如上文在第一调节的背景中所讨论的,在自动化组织系统中使用乙醇和二甲苯能够是成问题的,尤其当系统在升高的基准温度下操作时。二(丙二醇)醚和根据本技术的实施例选定或制定的其它调节液体可以减少或消除对乙醇的需要。在至少一些情形中,调节液体部分地调节标本以便加盖片,且在第二调节期间在调节液体之后取代二甲苯使用加盖片液体,以进一步调节标本以便与加盖片粘合剂相互作用。加盖片液体能够选定或制定为不能与水混合(例如,以减少或消除染料从存档标本的浸出),且挥发性足够大以在合理持续时间(例如,5分钟)的干燥处理期间充分固化。

[0307] 加盖片液体能够包括萜烯,诸如单萜(例如,柠檬烯)。根据本技术的具体实施例选定或制定的加盖片液体包括带有合适的防腐剂(诸如每百万500份的丁基羟基甲苯)的大约100%*d*-柠檬烯。相比于单萜在调节液体中的使用,单萜在加盖片液体中的使用倾向于显著地更不成问题。例如,在使用二(丙二醇)醚调节液体之后足以制备标本以便加盖片的单萜加盖片液体的量能够远小于在第一调节和第二调节的初始阶段期间所使用的二(丙二醇)醚调节液体的量。在至少一些情形中,所利用的单萜加盖片液体的量足够低,使得其在其使用之后完全蒸发而不引起显著的有害烟雾。在这些情形中,由于可能不存在液体单萜废料,所以也可能不需要用于修复和/或操纵由于单萜在这些液体中的存在而导致的系统废料液体的专用规程(如果有)。

[0308] 在根据本技术的实施例配置的自动化组织系统中,加盖片液体能够应用于染色器内的标本、标本离开染色器之后应用于盖片器内的标本或其它合适位置处的标本。加盖片液体的使用能够包括首先将加盖片液体分配到载片上,以及然后移除所分配的加盖片液体。例如,能够接近载片的边缘分配加盖片液体,并且使用空气刀掠过载片。这能够用于移除载片上保留的任意残留调节液体。其后,能够接近载片的中心分配加盖片液体一次、两次、三次或者其它合适的次数,且在将盖片应用于载片时使加盖片液体保留在合适位置中。

[0309] 如上文所讨论的,根据本技术的实施例选定或制定的染色试剂和对比染色试剂能够包括非乙醇溶剂,以在溶液中分别维持染色和对比染色。能够有利的是,这些溶剂具有共性,诸如相同、在相同的化学类别内,或者以其它方式功能上类似。而且,能够有利的是,结

合给定染色试剂和对比染色试剂使用的一种或多种其它液体包括与在染色试剂和对比染色试剂的共同溶剂相同、在相同的化学类别内或以其它方式功能上类似的溶剂。预期共同溶剂的这种使用增强标本-处理一致性和品质。该益处例如可以与增强的效率和/或一致性相关联,当液体具有共同溶剂时,给定液体以该增强的效率和/或一致性置换残留量的先前分配的液体。其它补充的或替代性益处和机制也是可能的。

[0310] 在根据本技术的至少一些实施例选定或制定的液体组中,染色试剂、对比染色试剂和洗涤液体单个地包括按照体积大于10%的多元醇。在根据本技术的实施例选定或制定的这些和其它液体组中的至少一些中,染色试剂、染色-分化液体、染色-固定试剂、对比染色试剂和洗涤液体中的全部、除一个之外的全部或除两个之外的全部均包括按照体积大于10%的多元醇,诸如按照体积大于10%的相同多元醇,诸如按照体积大于10%的丙二醇。在根据本技术的至少一些实施例的标本-处理方法中,在使载片运动到染色器内之后(例如,进入染色器的温度受控的内部环境内)并且在载片离开染色器之前,分配到载片上的全部液体的总体具有大于一元醇的体积浓度的多元醇体积浓度。在至少一些情形中,所分配的液体的总体至少实质上没有一元醇或者至少具有小于3%的一元醇的体积浓度。而且,所分配的液体的总体能够至少实质上没有二甲苯。

[0311] 至少部分地由于相对少(例如,一种)的调节液体配方的使用、用于洗涤和对比染色分化两者的相同液体的使用、用相对少(例如,一种)的染色试剂配方实现完整范围的染色强度的能力和/或其它因素,相比于将在常规标本-处理方法期间所使用的液体,根据本技术的实施例的标本-处理方法能够包括更少的不同类型的液体的使用。类似地,根据本技术的实施例选定或制定的完整的液体组相比于带有对应功能的常规组能够包括更少的组成液体。属于根据本技术的实施例选定或制定的液体组的液体能够分别保持在根据本技术的实施例配置的自动化组织系统的不同对应供应容器中和从其抽出。这些系统能够是流体自足的,且相比于在对应功能的常规系统中所包括的部件,这些系统能够用更少的供应容器、管道管线和/或其它液体-操纵部件操作。除了其它潜在益处之外,这能够减少根据本技术的至少一些实施例配置的自动化组织系统的成本、复杂度和/或体积。

[0312] 处理液体的选择、分配选定处理液体所遵循的顺序、对于每种处理液体的分配和移除重复的数量以及对于每个重复的液体-到-标本接触(例如,孵育时间)的持续时间都能够基于预定方案。在至少一些情形中,沉浸在给定液体体积中的标本在与相同处理液体(例如,在相同处理操作的后续重复中)或不同处理液体(例如,为了开始新的处理操作)的另一液体体积接触之前至少部分被揭开。如上文所讨论的,这可以增强至少一些标本-处理操作的性能(例如,精度)。在一些情形中,相比于在退行性染色的背景中的情况,这些增强在进行性染色的背景中更加显著。因而,相比于常规标本-处理方法,在根据本技术的实施例的至少一些标本-处理方法中,可以存在对染色分化和退色的更少的需要。

[0313] 根据本技术的实施例的标本-处理方法能够包括,根据用于至少脱蜡、染色、染色固定、对比染色和对比染色分化由载片承载的标本的预定方案,在染色器内将不多于6种不同配方的液体自动地分配到载片上。用于执行方法的完整的一组液体能够包括脱蜡液体、调节液体、染色试剂、染色-固定试剂、对比染色试剂和洗涤液体。类似地,根据本技术的实施例的标本-处理方法能够包括,根据用于至少脱蜡、染色、染色分化、对比染色和对比染色分化由载片承载的标本的预定方案,在染色器内将不多于7种不同配方的液体自动地分配

到载片上。用于执行这些方法的完整的一组液体能够包括脱蜡液体、调节液体、染色试剂、染色-分化液体、染色-固定试剂、对比染色试剂和洗涤液体。能够包括在这些和根据本技术的实施例选定或制定的其它液体组的其它液体包括,例如加盖片液体和清洁液体。在至少一些情形中,根据本技术的实施例选定或制定的完整的液体组的全部组成配置成在不稀释的情况下使用。

[0314] 支撑系统的选定示例

图89是根据本技术的实施例的液体供应部6100的透视图。液体供应部6100能够包括一个或多个泵6110、过滤器6112(标识出一个)和容器隔间(bay)6120。容器隔间6120能够包括用于保持容器的一系列容器狭槽6122(标识出一个)。保持处理液体的容器能够置放在狭槽6122中且连接到各个泵6110,该泵6110将处理液体泵送至染色器6。图89示出定位在狭槽6122中的容器6130和准备好被插入其它狭槽6122内的另一容器6132。当容器是空的时,液体供应部6100能够自动地切换到其它容器,且在一些实施例中,能够提醒用户,使得能够在不中断系统工作流的情况下用新的容器替换空的容器。能够从大体积液体容器或多个容器供应大量使用的处理液体(诸如脱蜡液体和洗涤液体)。广泛范围的不同配件能够用于将容器流体联接到液体供应部6100的流体部件。

[0315] 容器6132能够包括一个或多个特征,以便确保将正确的液体泵送到适当的部件内。隔间6120能够包括一个或多个读取器,其定位成从每个容器获得处理-液体信息,且这种处理-液体信息能够是条码、磁性元件(例如,磁条)或RFID标签的一部分。在RFID标签包括在容器6132上的情形中,隔间6120能够读取RFID标签以确认适当的液体已经安装在适当的隔间中。参考图2和89,控制器18(图2)能够接收来自隔间6120的信息,以(1)基于可用的处理液体确定染色规程,(2)追踪处理-液体使用以确定安排的容器替换,和/或(3)至少部分基于可用的处理液体的数量和类型以其它方式指挥系统2的部件。

[0316] 图90是根据本技术的实施例的容器6132的等轴分解视图。容器6132能够包括帽组件6200和接受器6202。帽组件6200能够包括臂6210,以便当臂6210的拱形构件6220(标识出一个)定位在接受器6202的接收特征6230(例如,通孔、凹部等)中时紧固地保持于接受器6202上。能够向内偏压臂6210,以保持拱形构件6220锁定到接收特征6230中。用户能够将臂6210拉开,直到使拱形构件6220从接收特征6230运动出来为止,且能够然后使帽组件6200运动远离接受器6202。

[0317] 图91是容器6132的局部横截面视图。帽组件6200和接受器6202能够分别具有能够匹配的手柄6300、6302。当组装时,用户能够便利地紧握手柄6300、6302,以手动运输容器6132。如果需要或期望,还能够使用其它类型的手柄布置。帽组件6200能够包括向下延伸通过接受器6202的腔室6252的管道6250(例如,管状构件)。管道6250的端部6254能够定位成至少接近腔室6252的底部6256,或者在关于腔室6252的任意其它期望的位置处。在一些实施例中,端部6254能够定位在底部6256的阈值距离内(例如,0.5英寸(1.3 cm))。管道6250能够具有成角度的区段6261,使得端部6254位于邻近侧壁6260的位置,且定位在腔室6252的最深区处(用于限制死区体积)。即使当接受器6202保持最小的液体体积时,也能够通过管道6250抽取液体。如图91中所示,腔室6252的相对深的区能够定位成接近接受器6202的侧壁6260,以使死区体积(如果有)进一步最小化。

[0318] 本文中公开的系统还能够使用其它类型的容器,包括盒中袋(bag-in-the-box)容

器,其包括(但不限于)可折叠袋、密封于袋内的管、盖和箱。盒中袋容器的非示例性实施例在美国专利No.7,303,725中公开。

[0319] 图92是根据一个实施例的废料容器的等轴视图。废料容器7100能够包括一个或多个传感器组件7110,其能够感测腔室7111中的液体废料的量。废料能够通过馈送管7113被输送到腔室7111内。传感器组件7110能够包括传感器7115和引导杆7120,传感器7115沿引导杆7120沿竖直方向运动。废料容器7100能够是废料容器(例如,图2的废料容器32、34)的一部分,或者在系统2内的任意其它位置。

[0320] 图93是根据本技术的一个实施例的传感器7115的横截面视图。传感器7115能够漂浮以感测保持在腔室7111中的废料的体积,且能够包括浮动传感器7142和保护性护罩7144。保护性护罩7144能够阻止颗粒(例如,来自染色试剂的沉淀物)进入传感器腔室7145。传感器7142和保护性护罩7144能够沿杆7120一起滑动,同时保护性护罩7144防止或限制物质(例如,能够影响传感器7142的操作的颗粒)进入腔室7145。能够利用其它配置的传感器。

[0321] 结论

本公开不旨在是详尽的或者将本技术限制为本文中公开的精确形式。尽管出于说明性目的在本文中公开了具体实施例,但是如相关领域技术人员将认识到的那样,在不偏离本技术的情况下,各种等价修改是可能的。在一些情形中,未详细示出或描述众所周知的结构和功能,以避免使本技术的实施例的描述不必要地模糊。尽管方法的步骤可能在本文中以特定顺序呈现,但是在替代性实施例中,步骤可以具有其它合适的顺序。类似地,在具体实施例的背景中公开的本技术的某些方面能够在其它实施例中组合或消除。而且,虽然与某些实施例相关联的优点可能已在那些实施例的背景中公开,但是其它实施例也能够展现出这种优点,且并非所有实施例均必然需要展现落入本技术的范围内的本文中所公开的这种优点或其它优点。例如,虽然根据本技术的一些实施例选定或制定的处理液体没有一元醇(例如,乙醇)和/或二甲苯,但是根据本技术的其它实施例选定或制定的处理液体可以包括一元醇(例如,乙醇)和/或二甲苯。本公开和相关联的技术能够涵盖未在本文中清楚地示出或描述的多种实施例。

[0322] 本技术的某些方面可以采取计算机可执行指令(包括由控制器或其它数据处理器执行的例程)的形式。在至少一些实施例中,控制器或其它数据处理器具体地编程为、配置为和/或构造为执行这些计算机-可执行指令中的一个或多个。而且,本技术的一些方面可以采取存储或分布在计算机可读媒介上的数据(例如,非暂时数据)的形式,计算机可读媒介包括磁性或光学可读和/或可移动计算机磁盘,以及电子地分布在网络上的媒介。因此,本技术的范围内涵盖为本技术的方面所特有的数据结构和数据的传输。本技术还涵盖编程计算机可读媒介以执行具体步骤和执行该步骤两者的方法。

[0323] 除了实践本技术的方法(例如,制作和使用所公开的装置和系统的方法),本文中公开的方法还包括和涵盖指导他人来实践本技术的方法。例如,根据具体实施例的方法包括在载片载体保持多个显微镜载片时将载片载体定位在第一位置、使载片载体机器人式地从第一位置运动到第二位置以使载片载体运动到由加热器设备限定的流通环路内,以及在载片载体处于第二位置时对流加热载片。根据另一实施例的方法包括指导(instructing)这种方法。

[0324] 贯穿本公开,除非上下文另外地清楚指示,否则单数术语“一”、“一个”和“该”包括

复数所指对象。类似地,除非词语“或者”被清楚地限制为仅意味着关于两个或更多物件的列表,单个物件与其它物件互斥,于是“或者”在这种列表中的使用将被解释为包括(a)列表中的任意单个物件,(b)列表中的全部物件,或者(c)列表中的物件的任意组合。额外地,贯穿本公开使用术语“包括”等意味着包括至少所陈述的(多个)特征,使得任意更大数量的(多个)相同特征和/或一个或多个额外类型的特征不被预先排除。可以在本文中使用诸如“上部”、“下部”、“前方”、“后方”、“竖直”和“水平”的方向术语以表示和阐明各种元件之间的关系。应当理解,这些术语不表示绝对取向。本文中引用“一个实施例”、“实施例”或者相似格式意味着结合该实施例描述的具体特征、结构、操作或特性能够包括在本技术的至少一个实施例中。因此,这种短语或格式在本文中的出现不必然均引用相同的实施例。而且,各种具体特征、结构、操作或特性可以在一个或多个实施例中以任意适当方式组合。

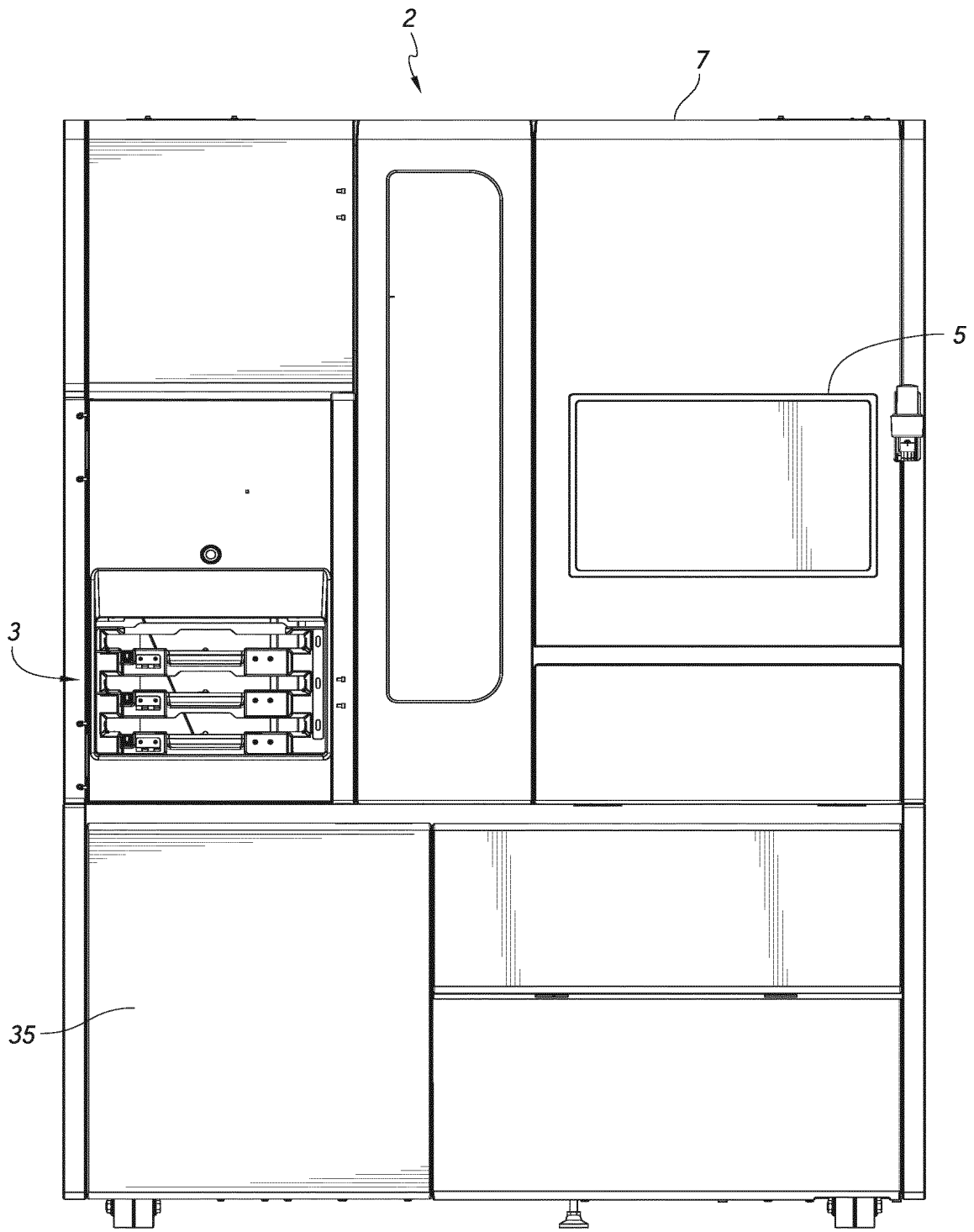


图 1

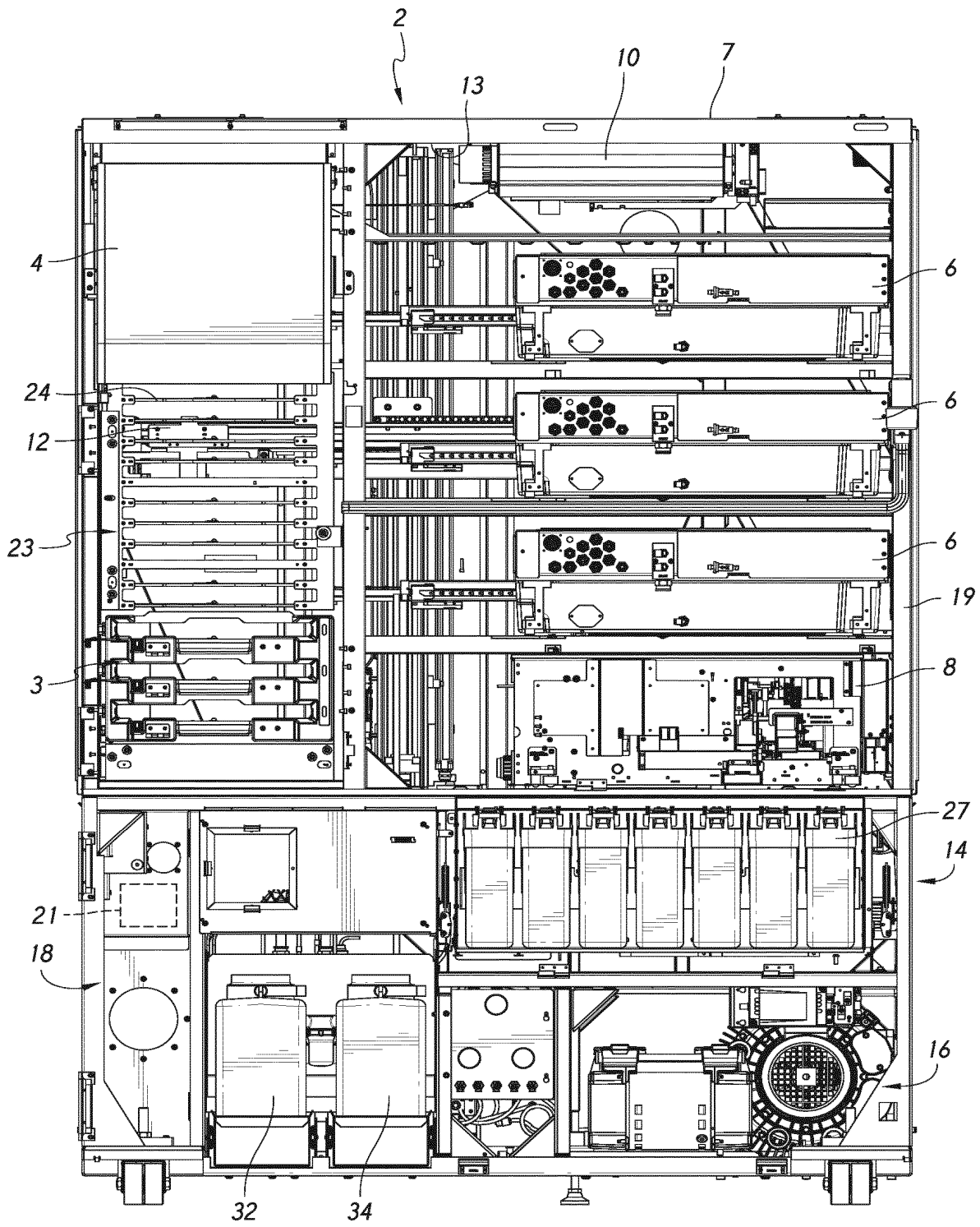


图 2

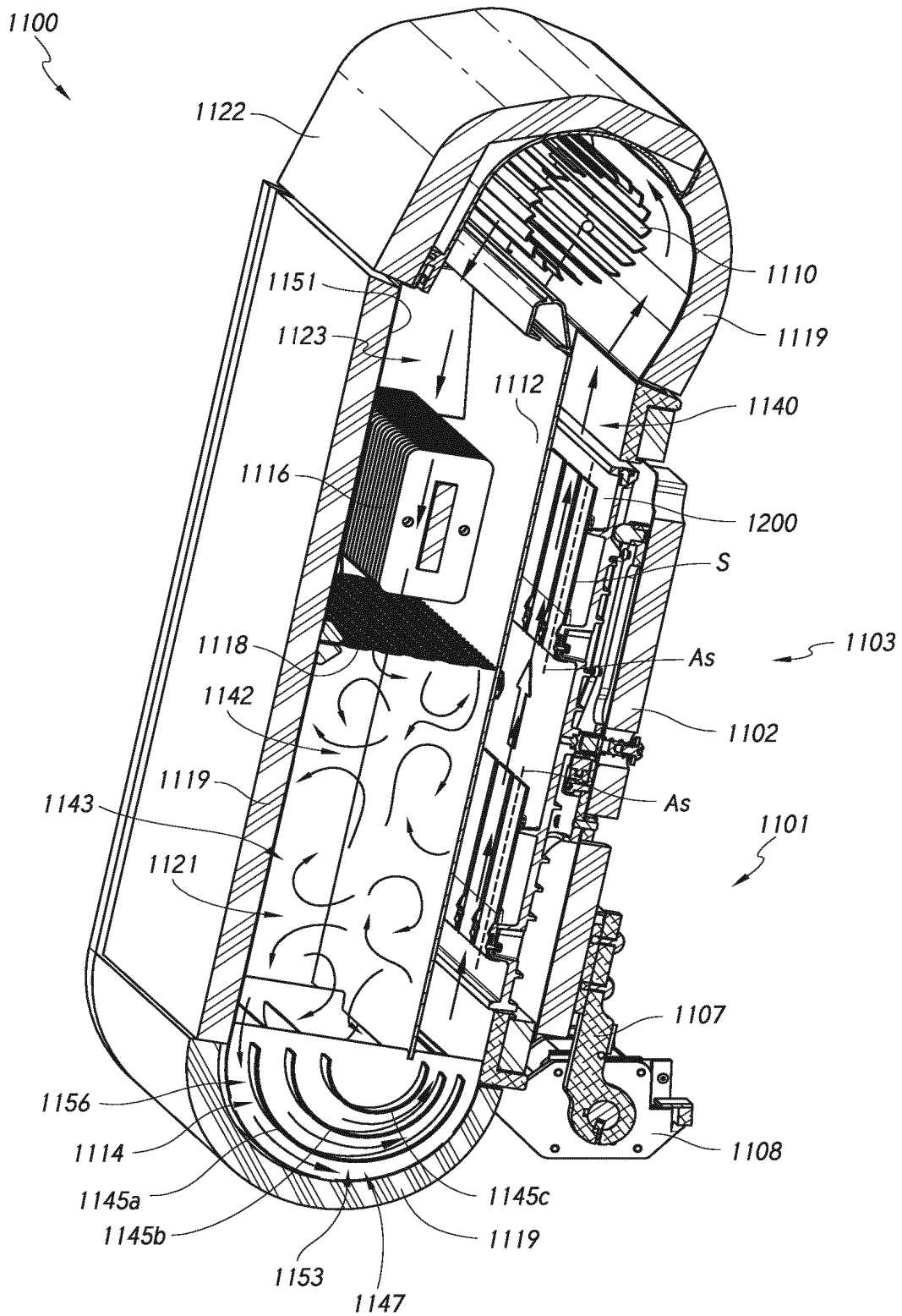


图 3

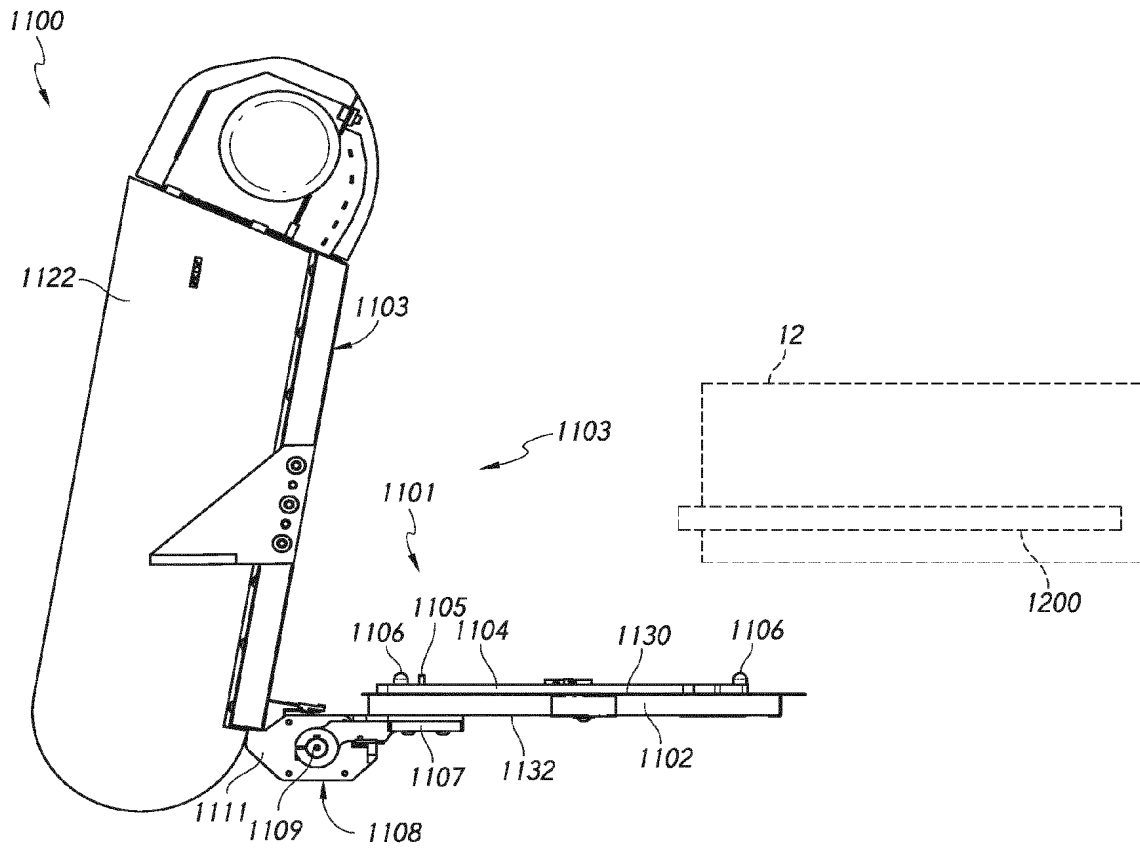


图 4A

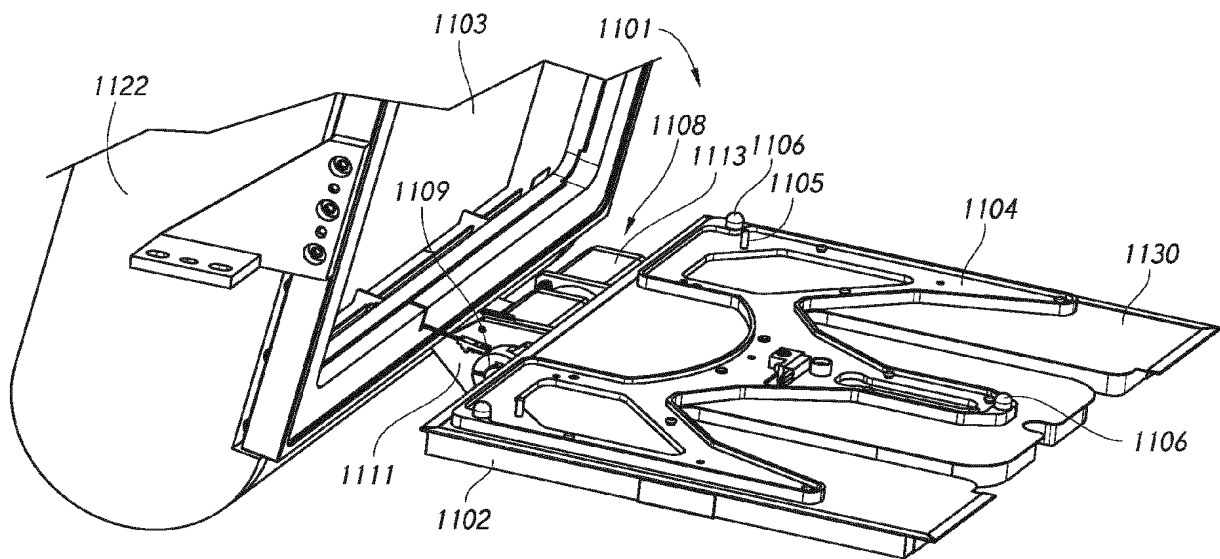


图 4B

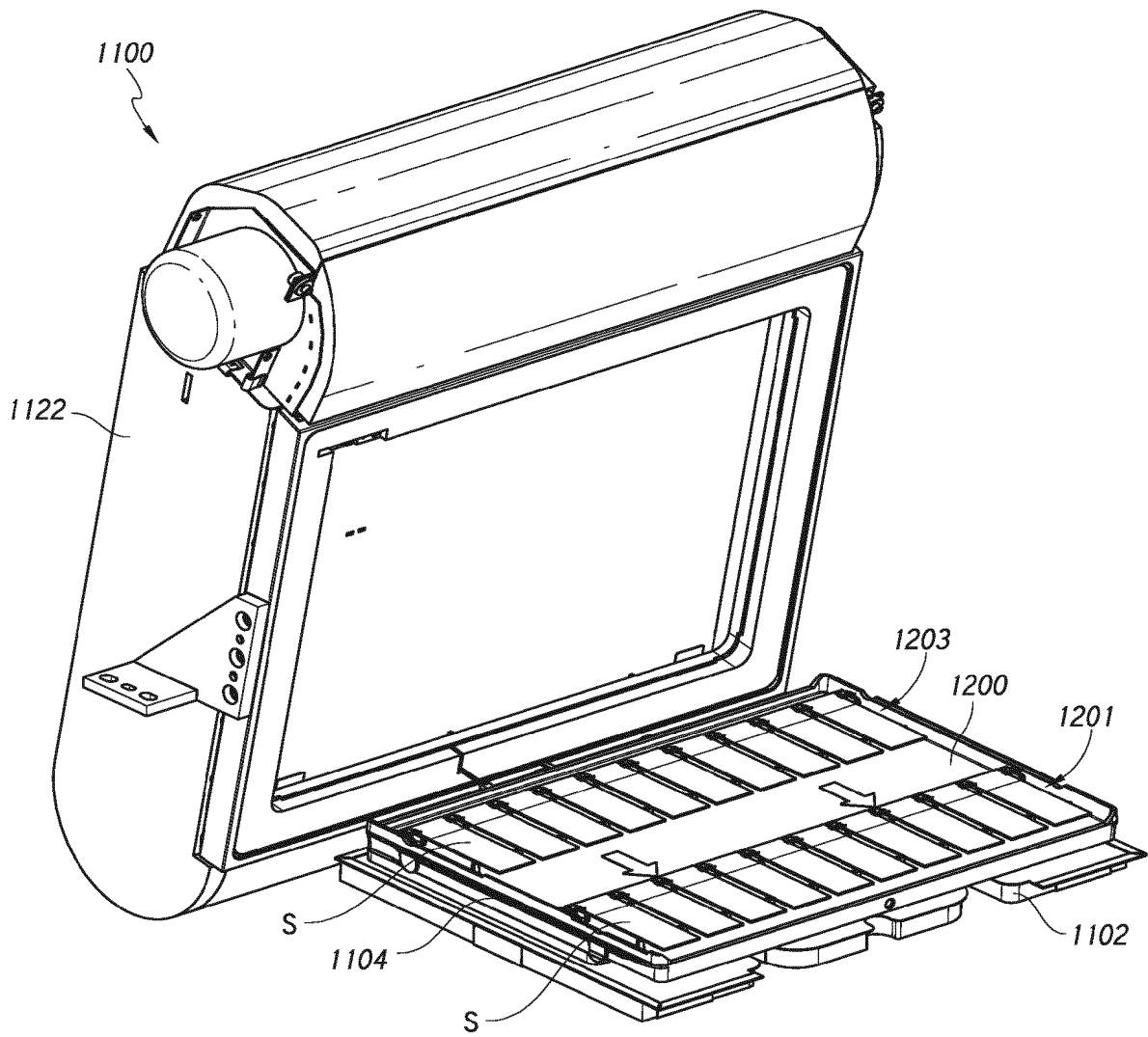


图 5

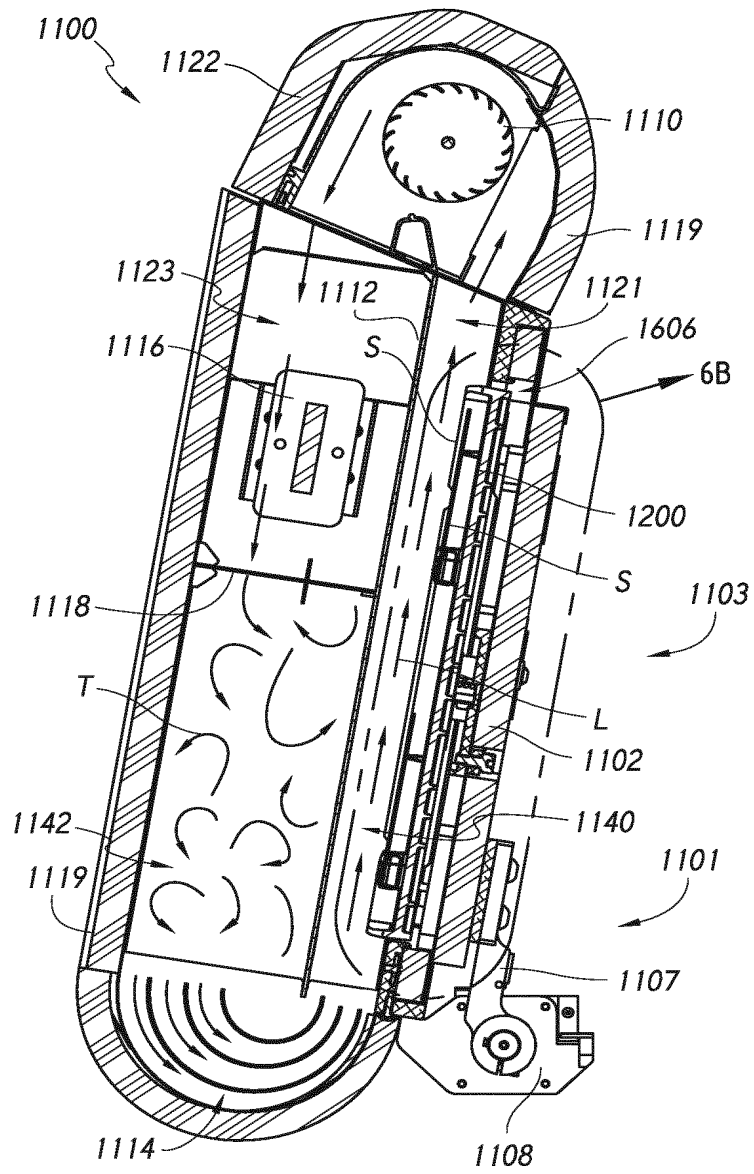


图 6A

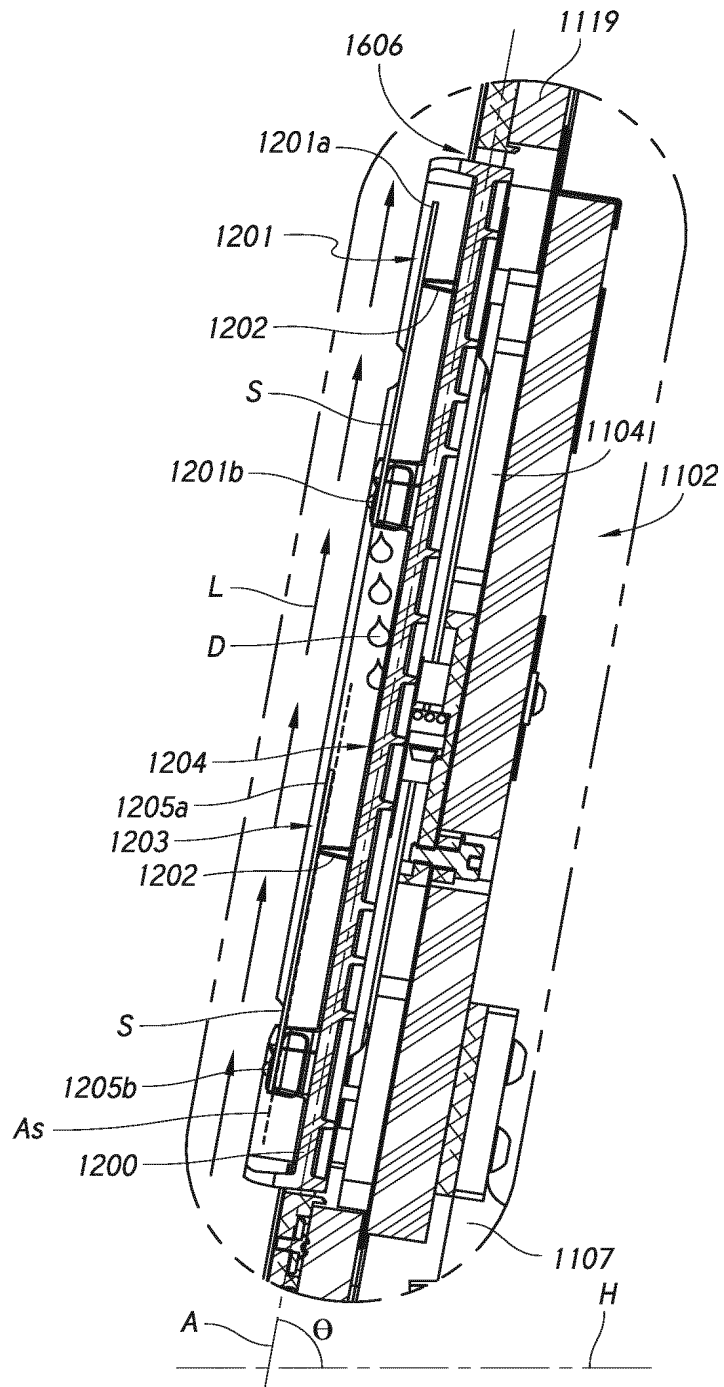


图 6B

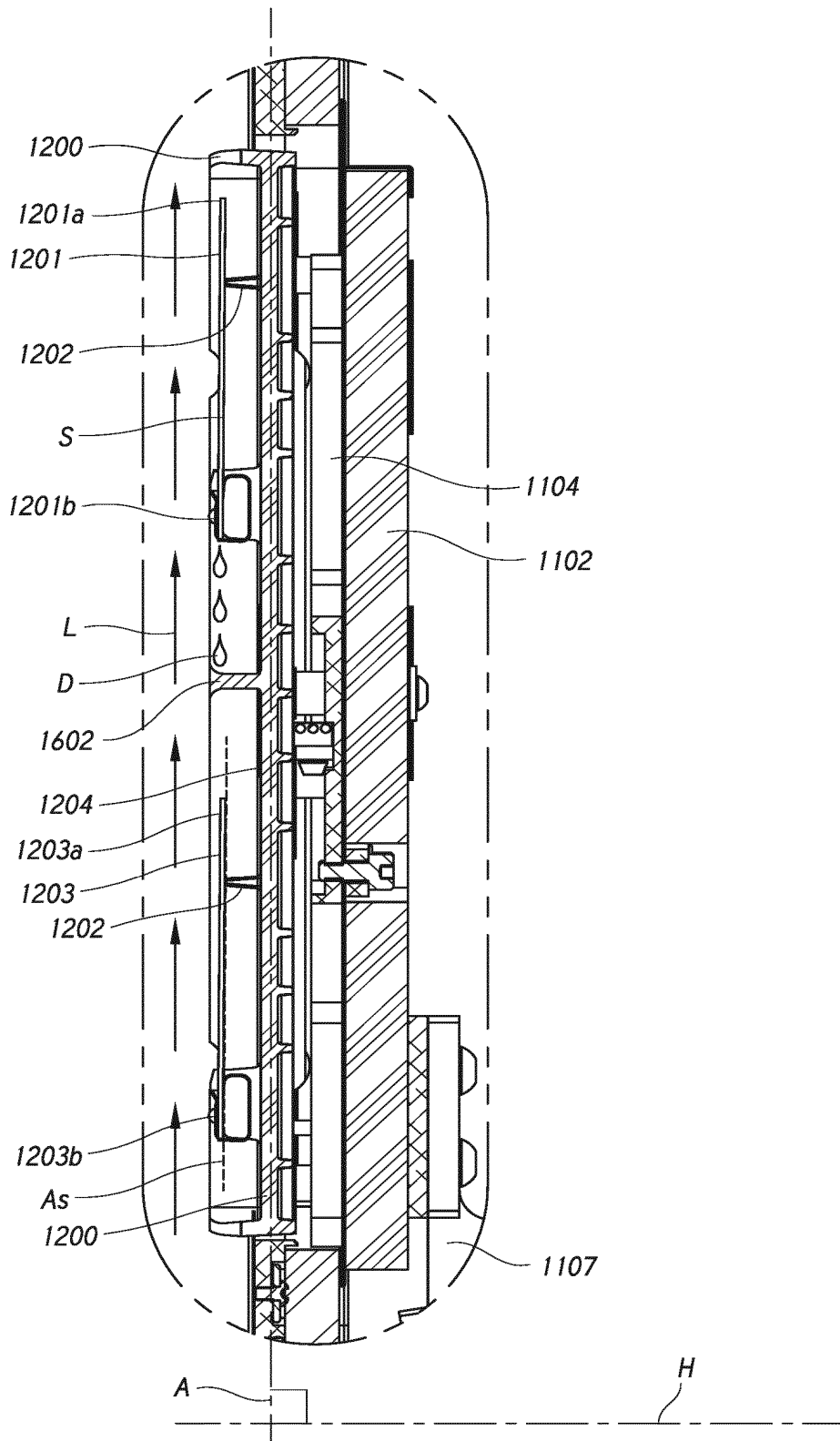


图 7

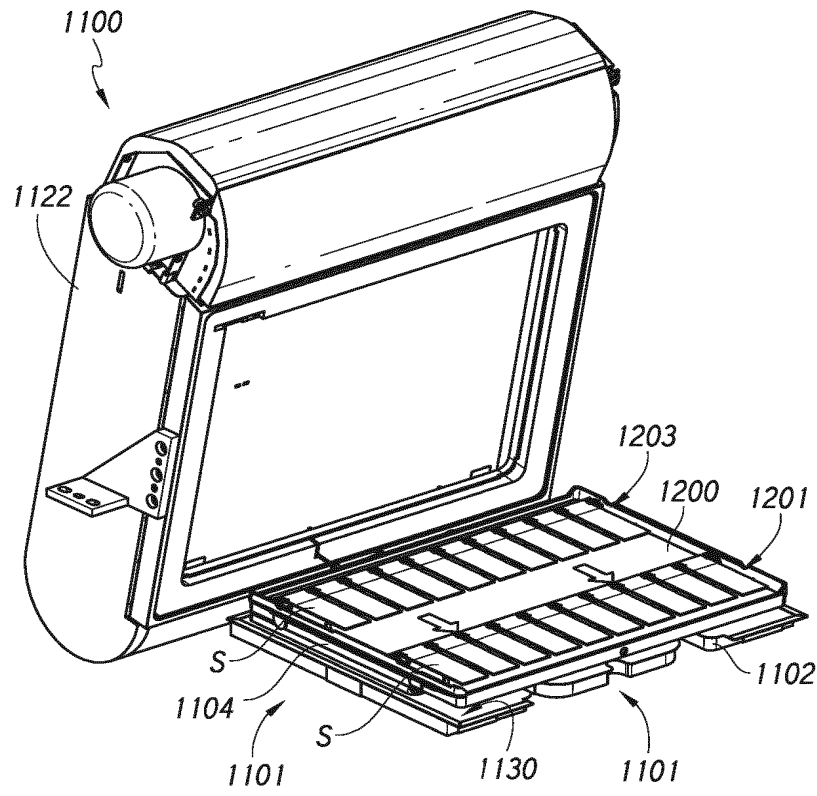


图 8

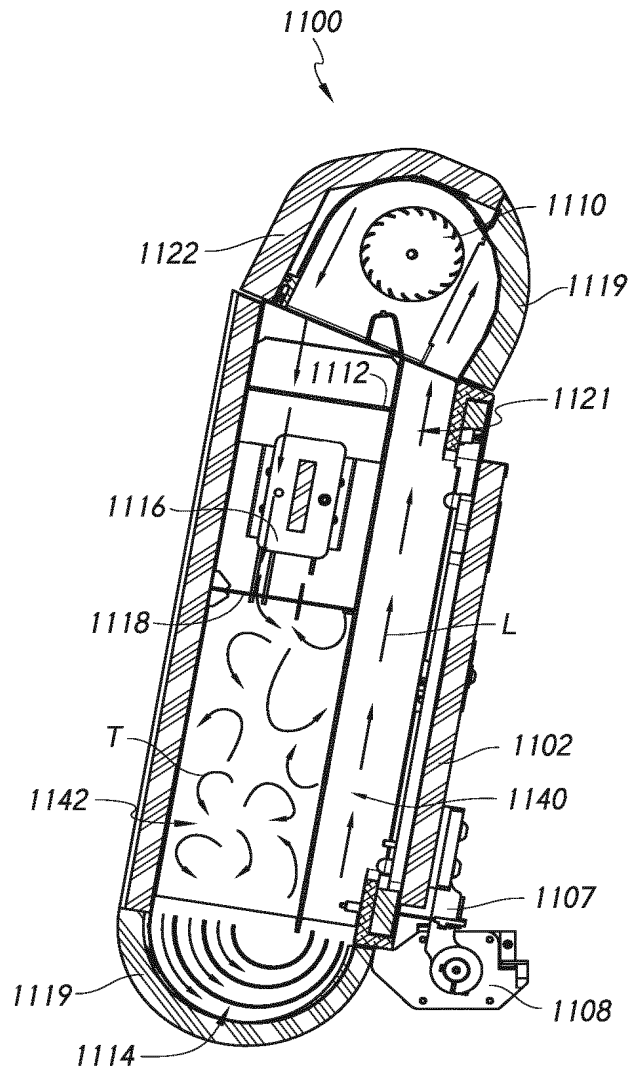


图 9

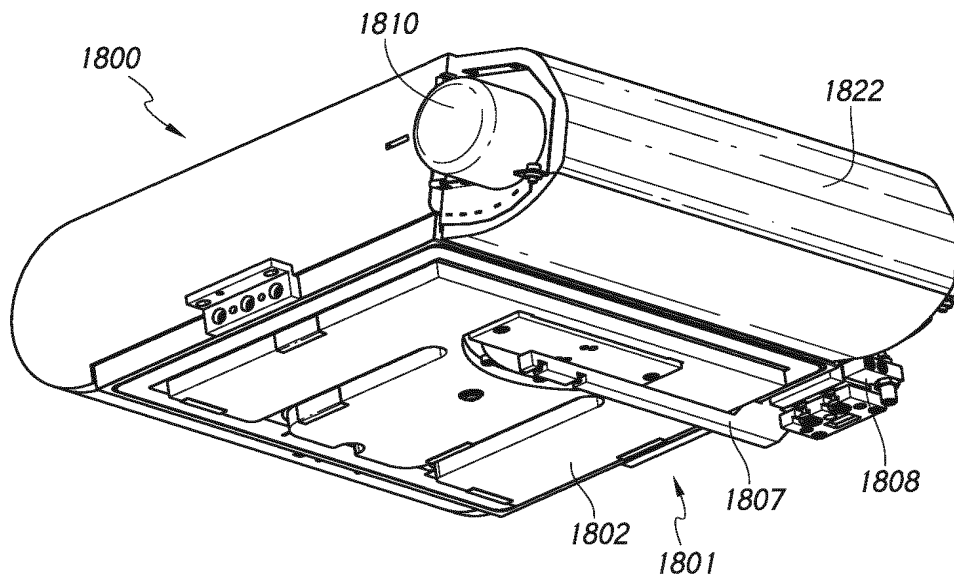


图 10

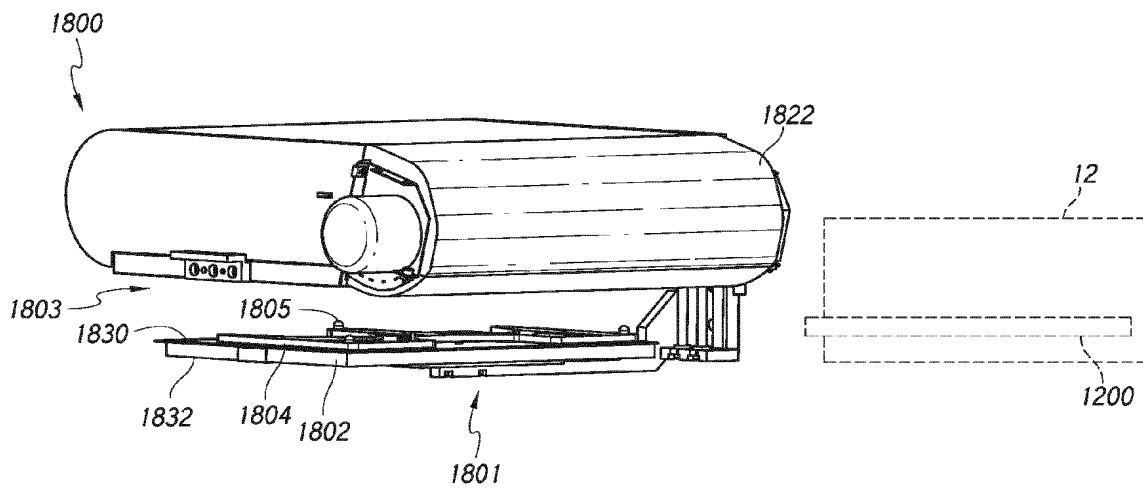


图 11

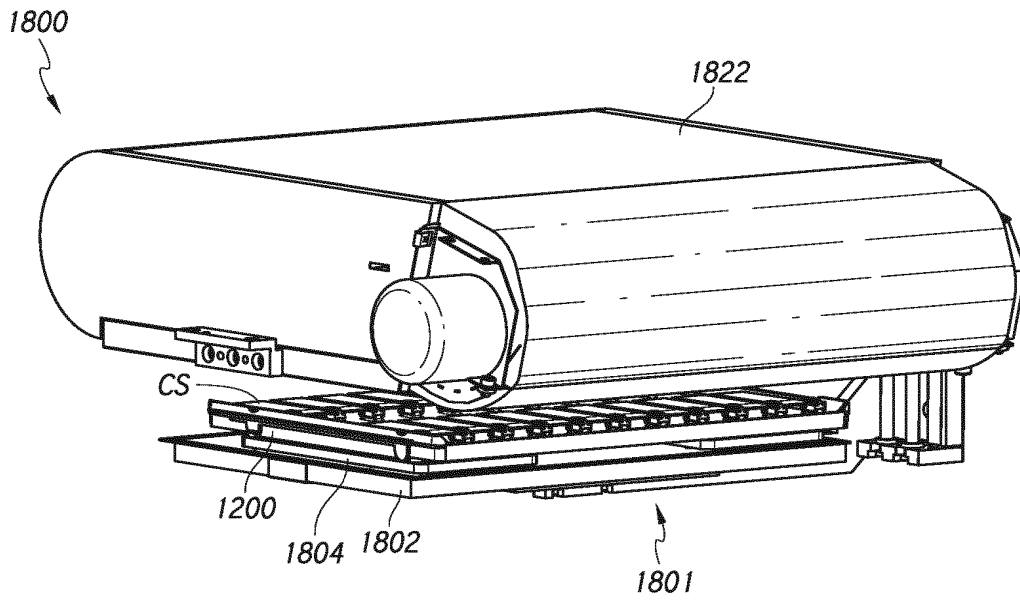


图 12

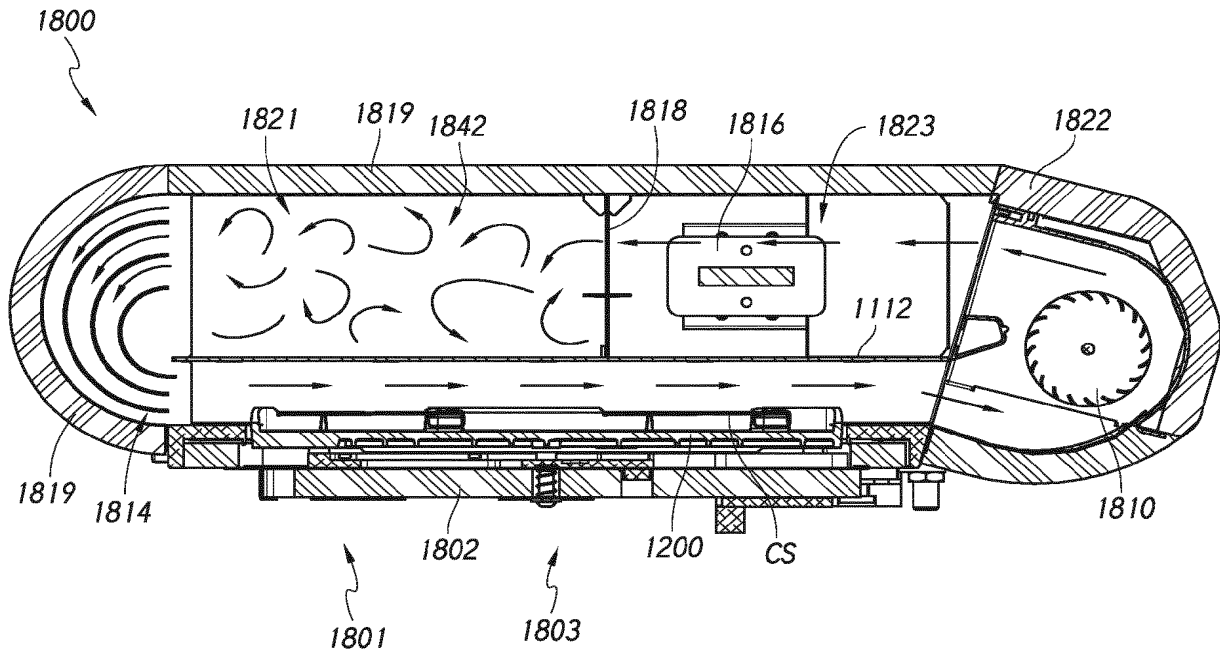


图 13

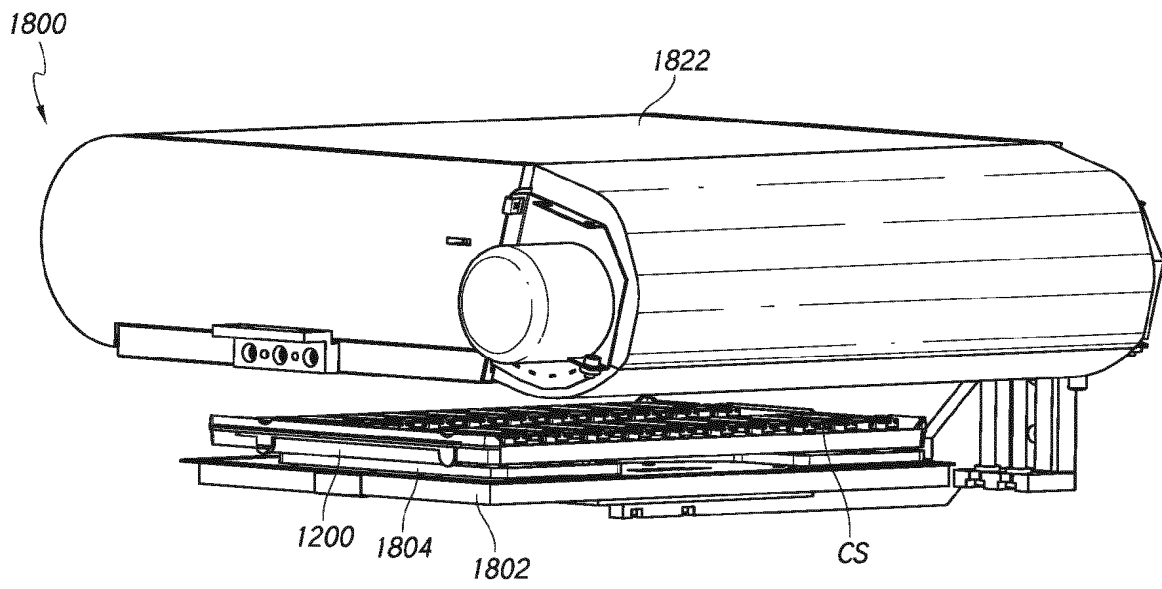


图 14

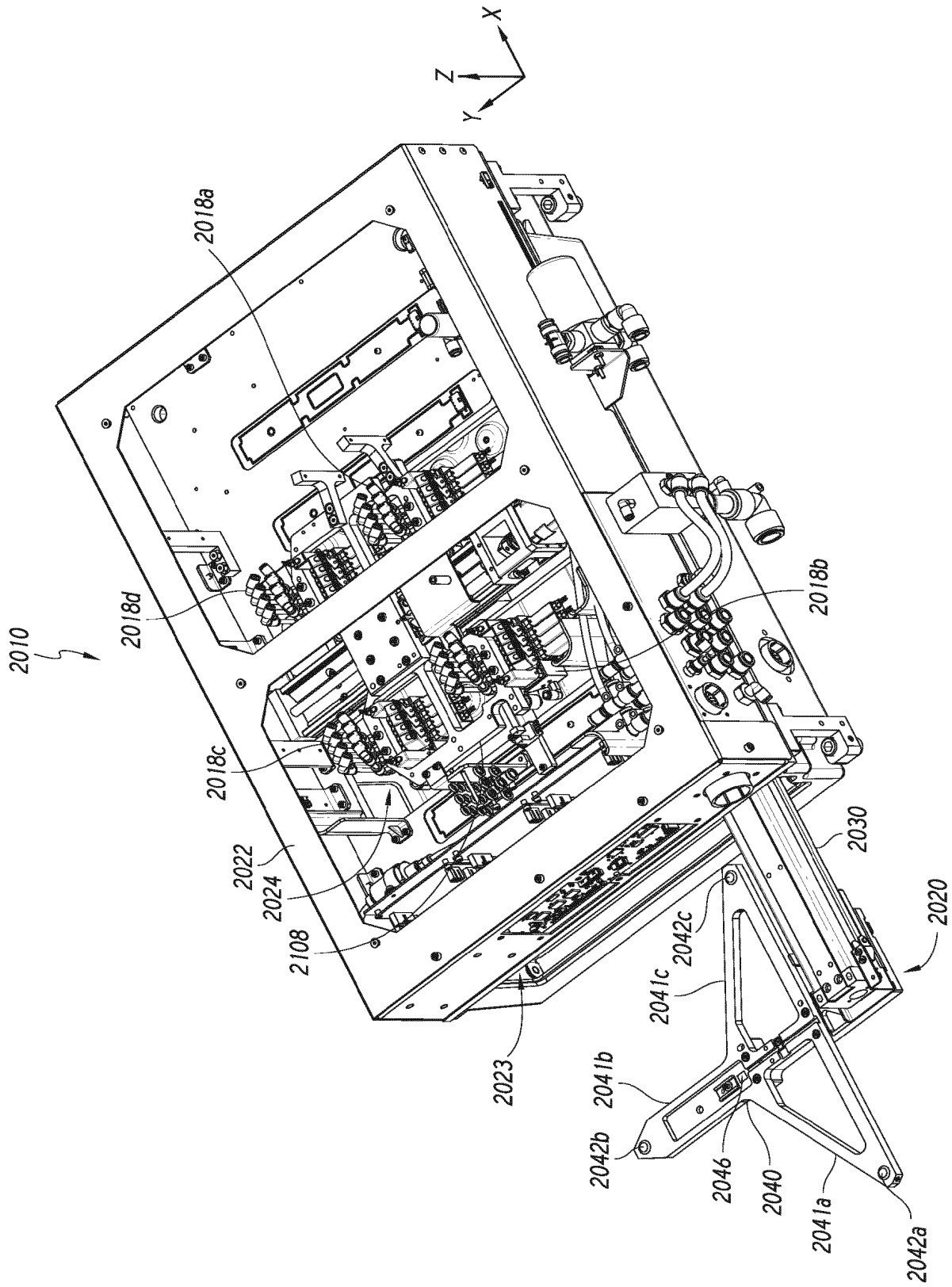


图 15

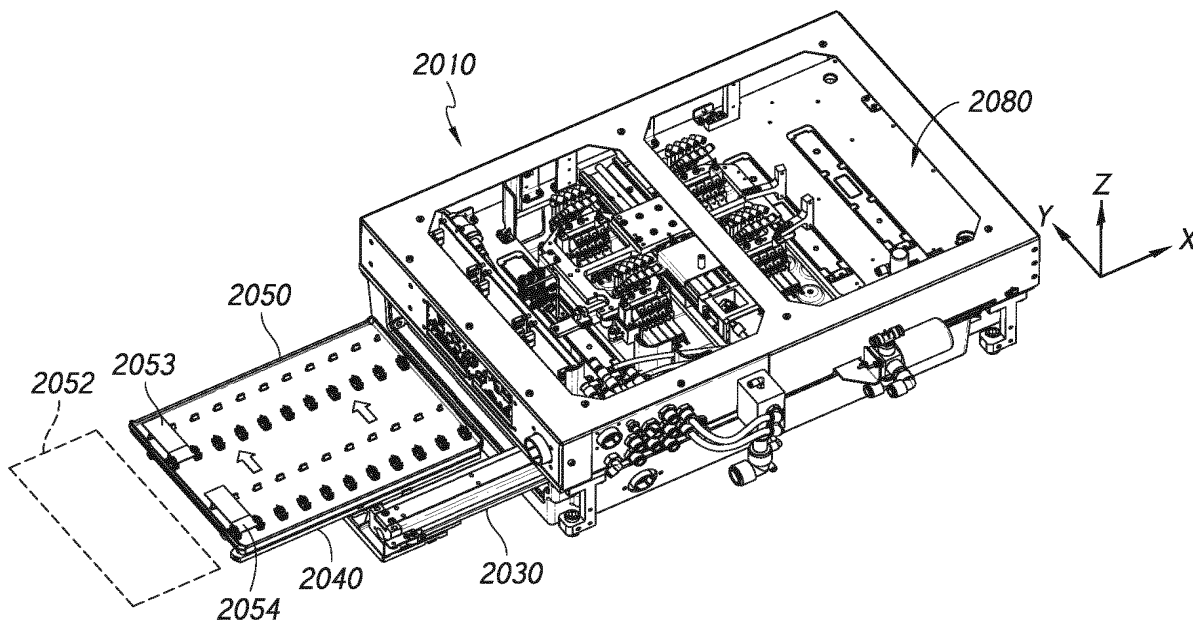


图 16

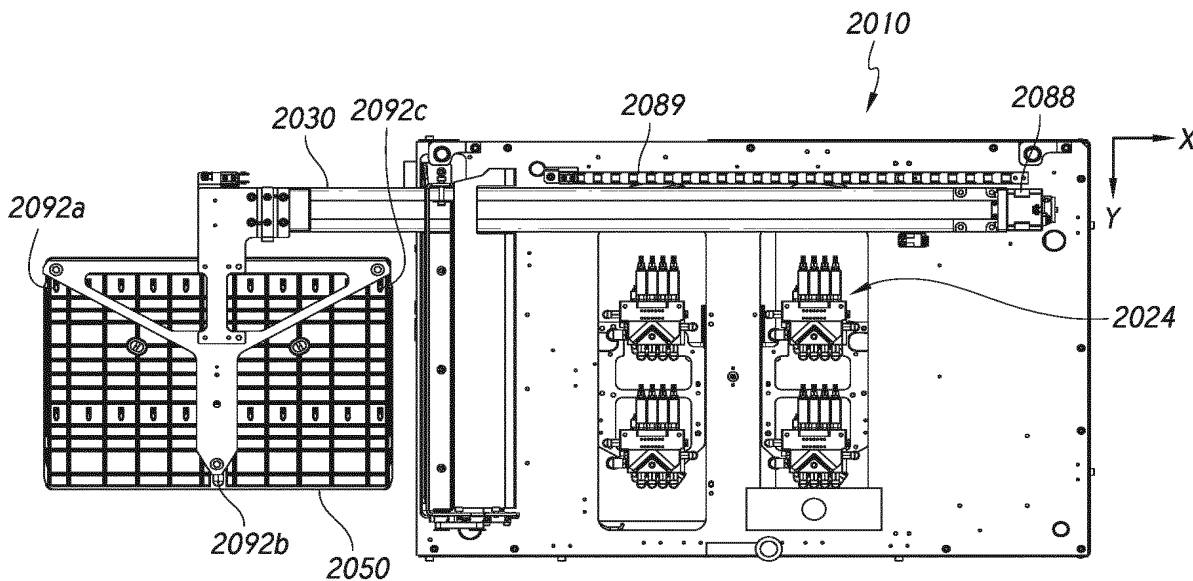


图 17

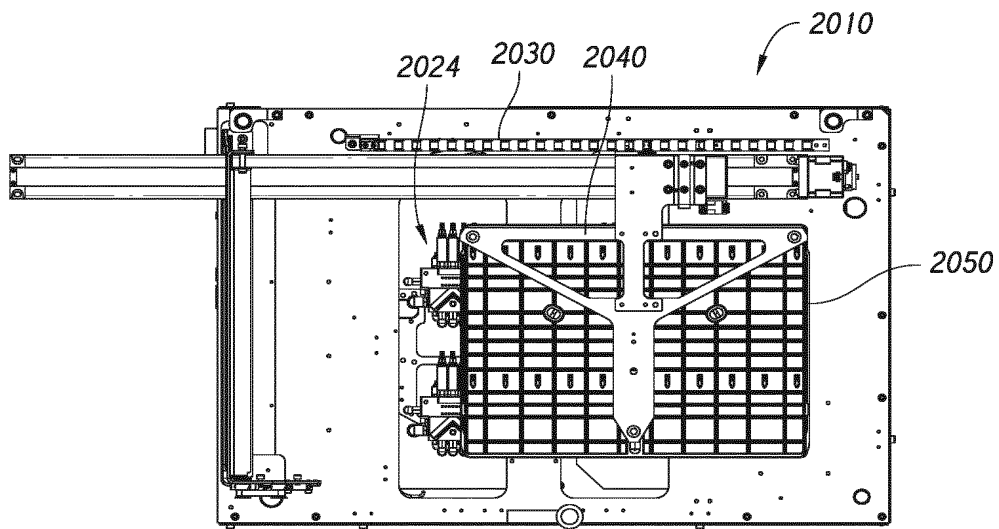


图 18

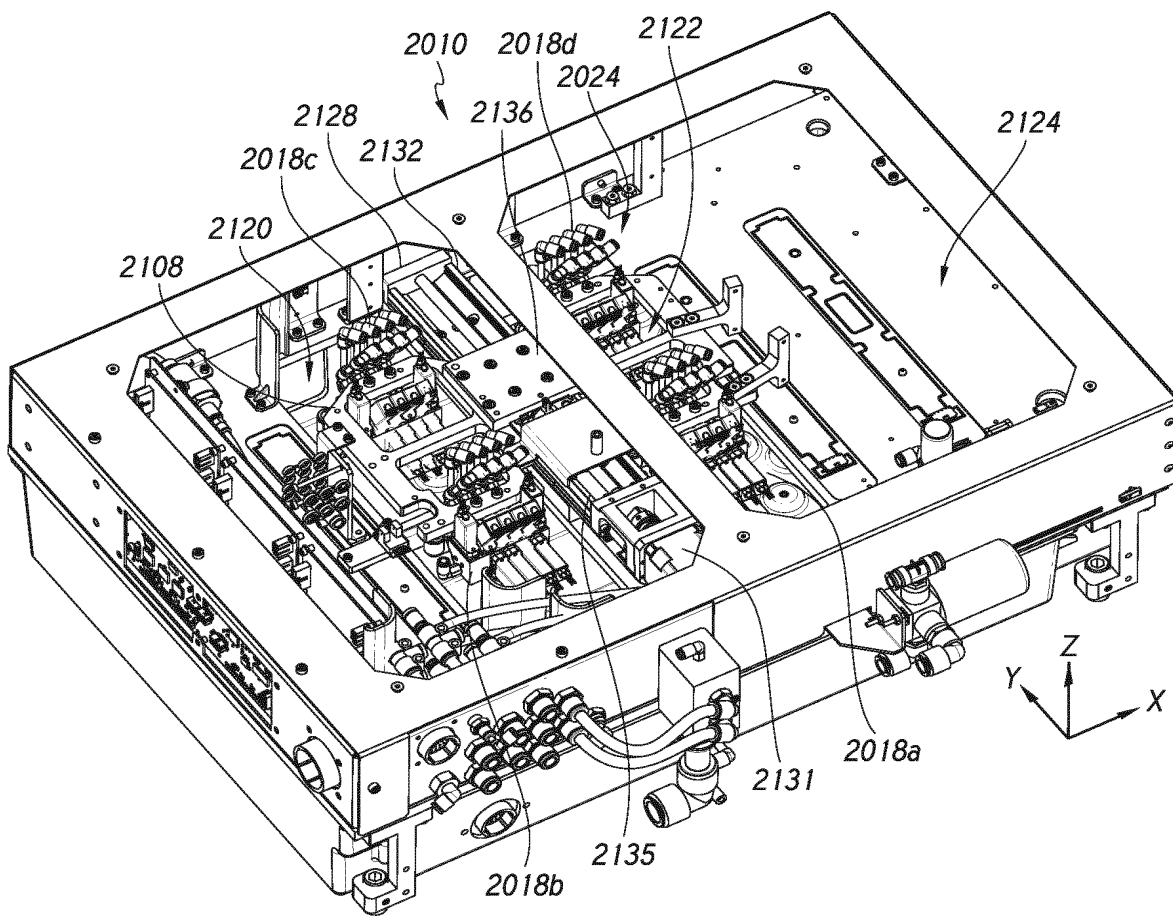


图 19

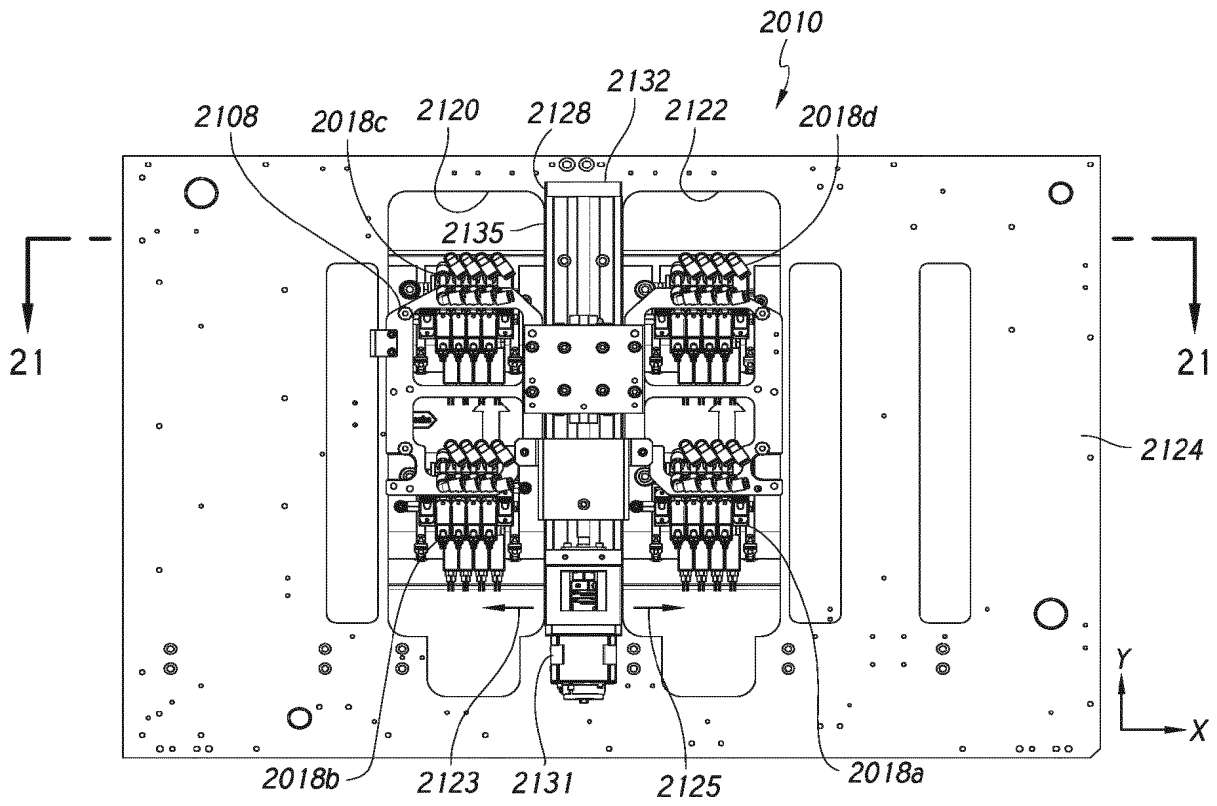


图 20

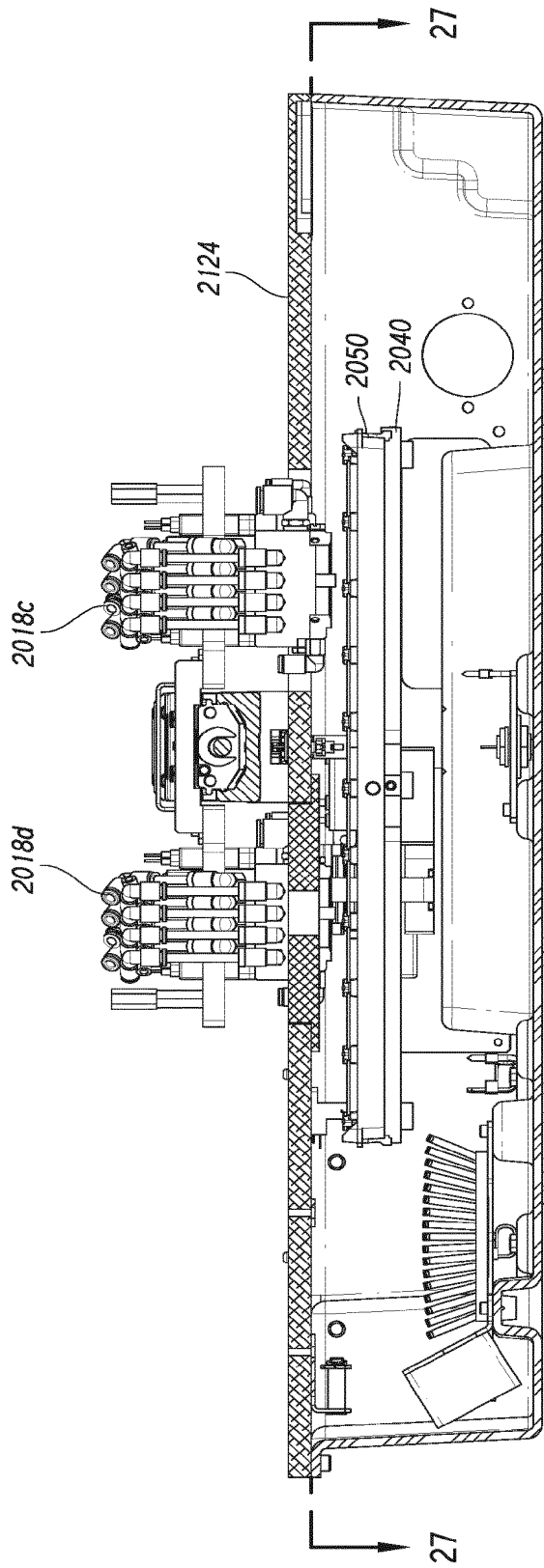


图 21

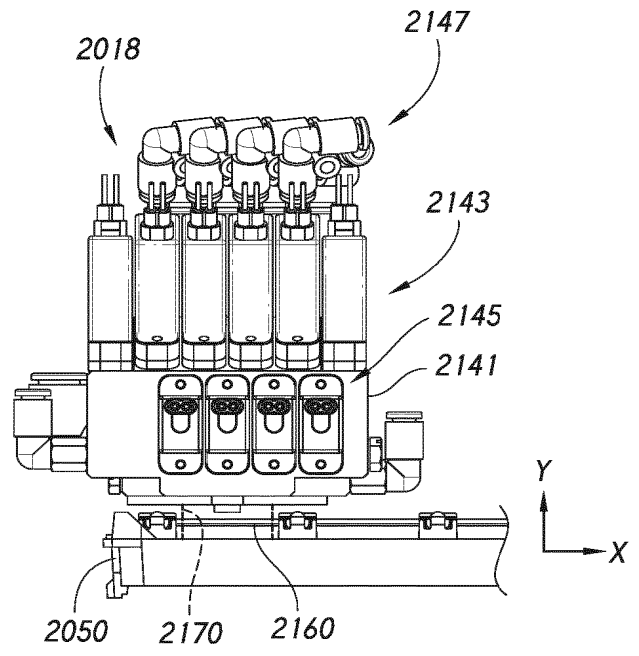


图 22A

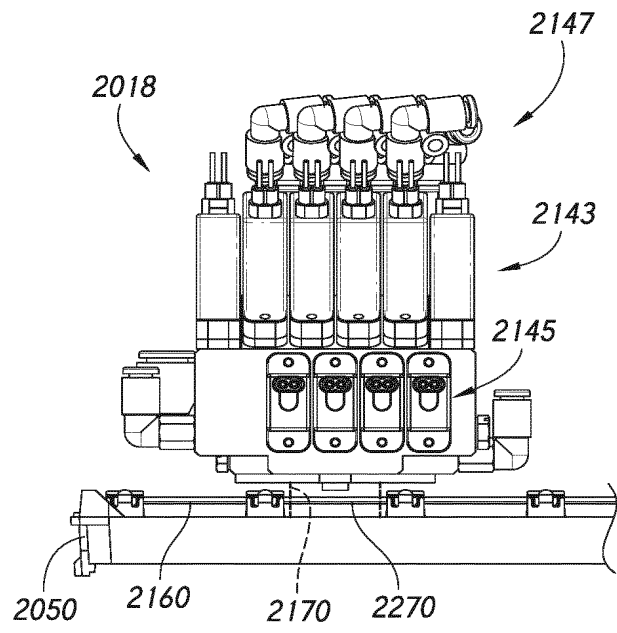


图 22B

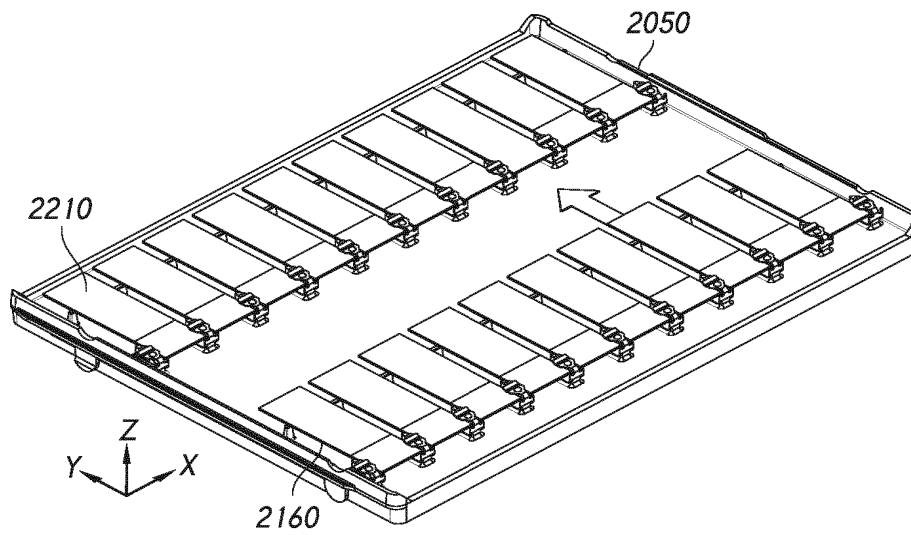


图 23

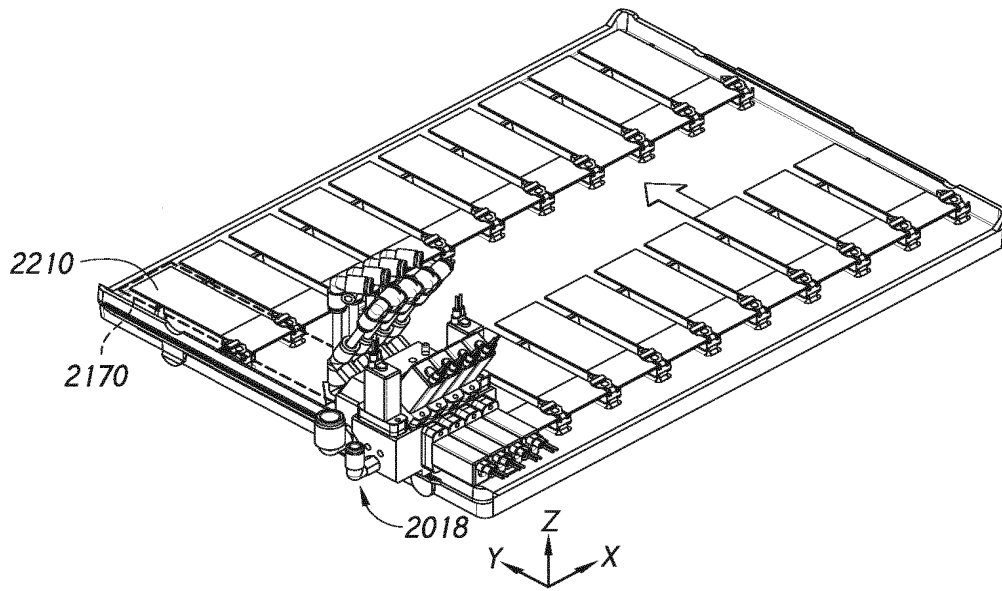


图 24

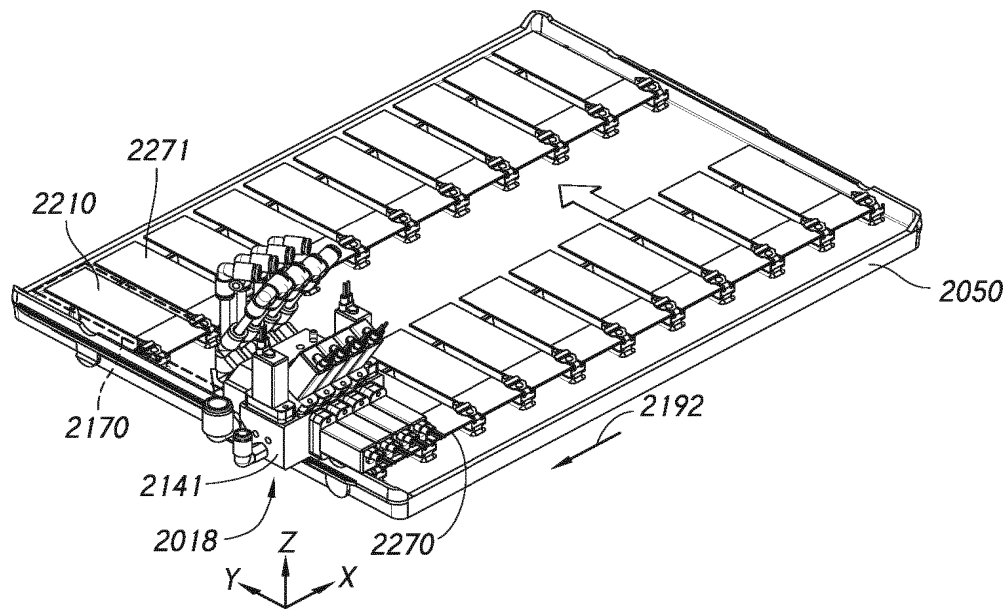


图 25

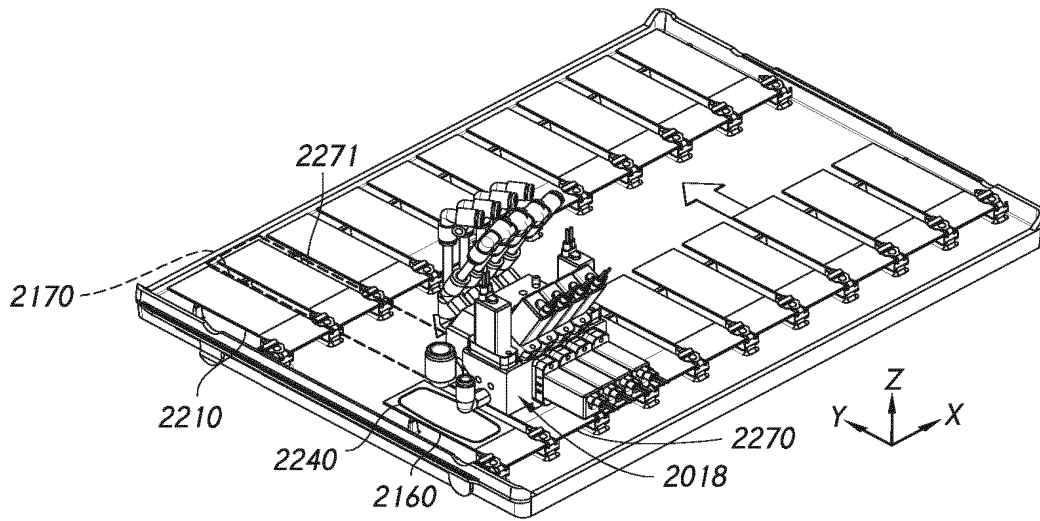


图 26

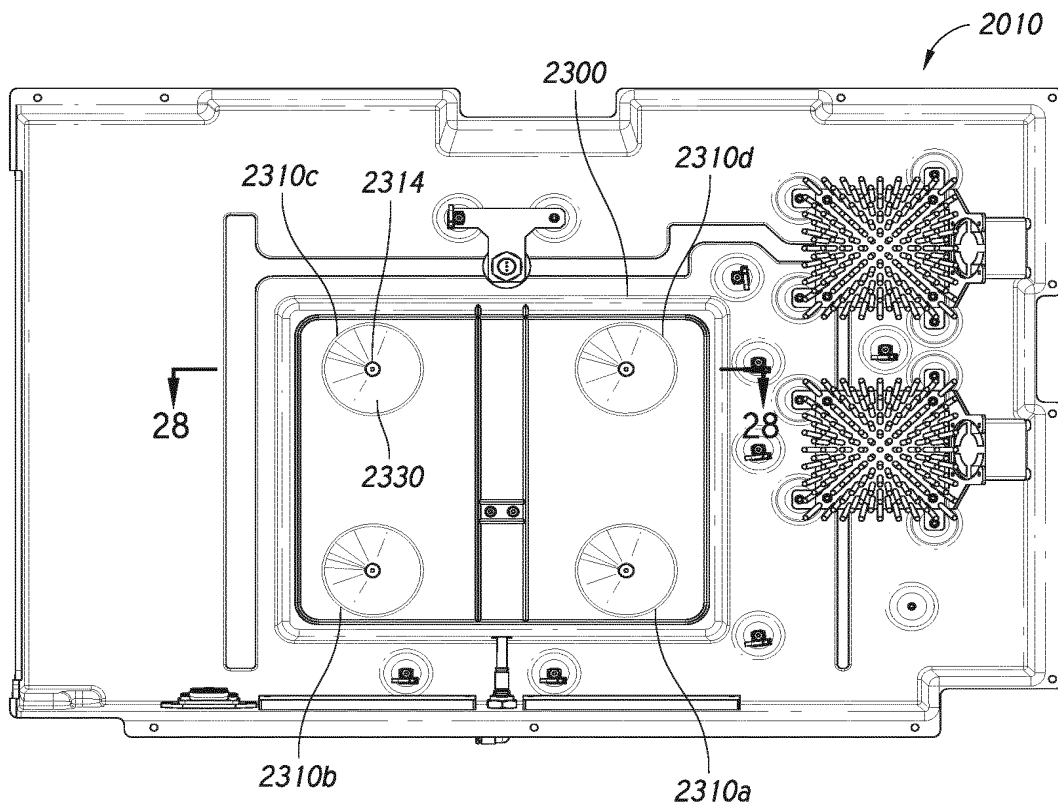


图 27

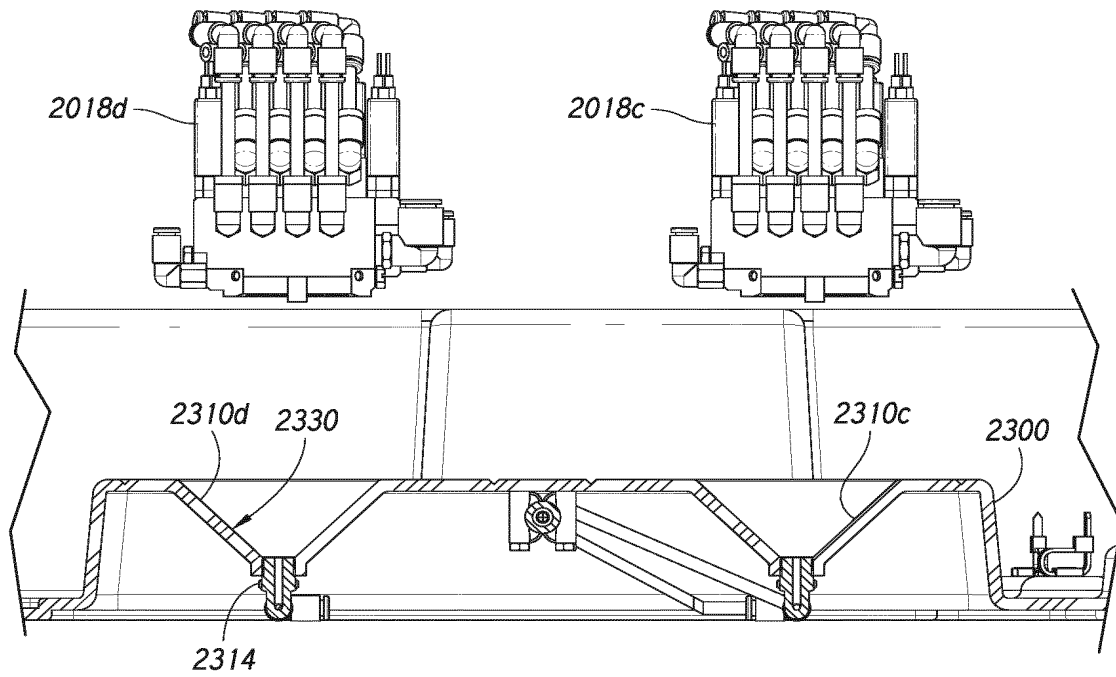


图 28

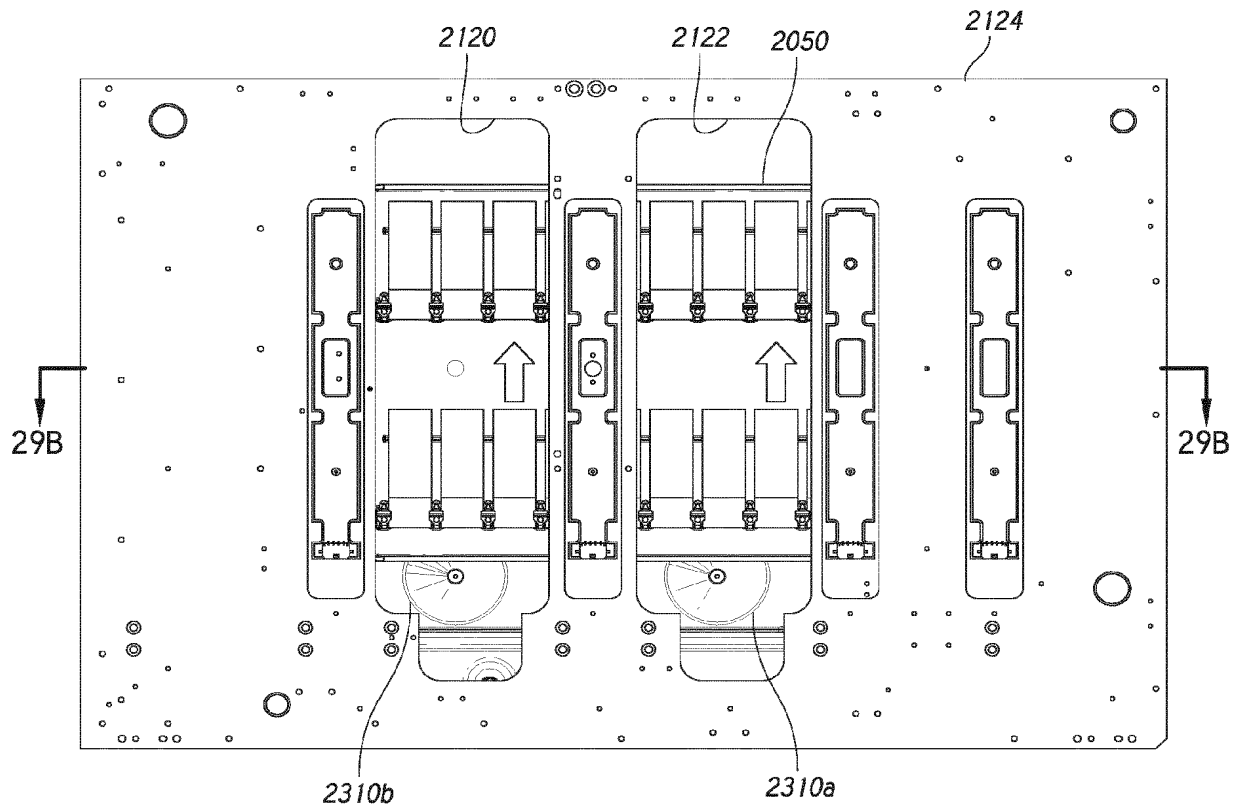


图 29A

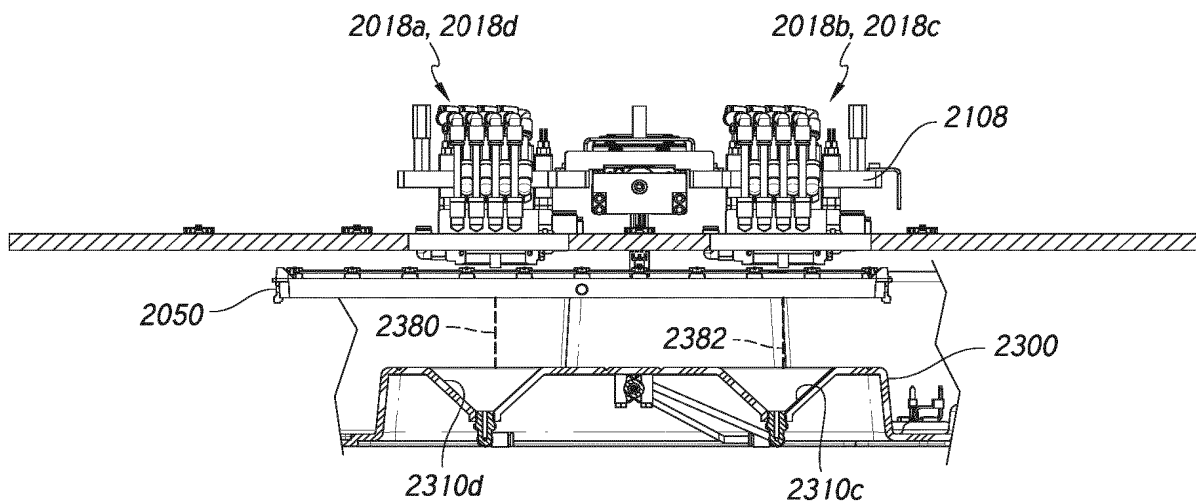


图 29B

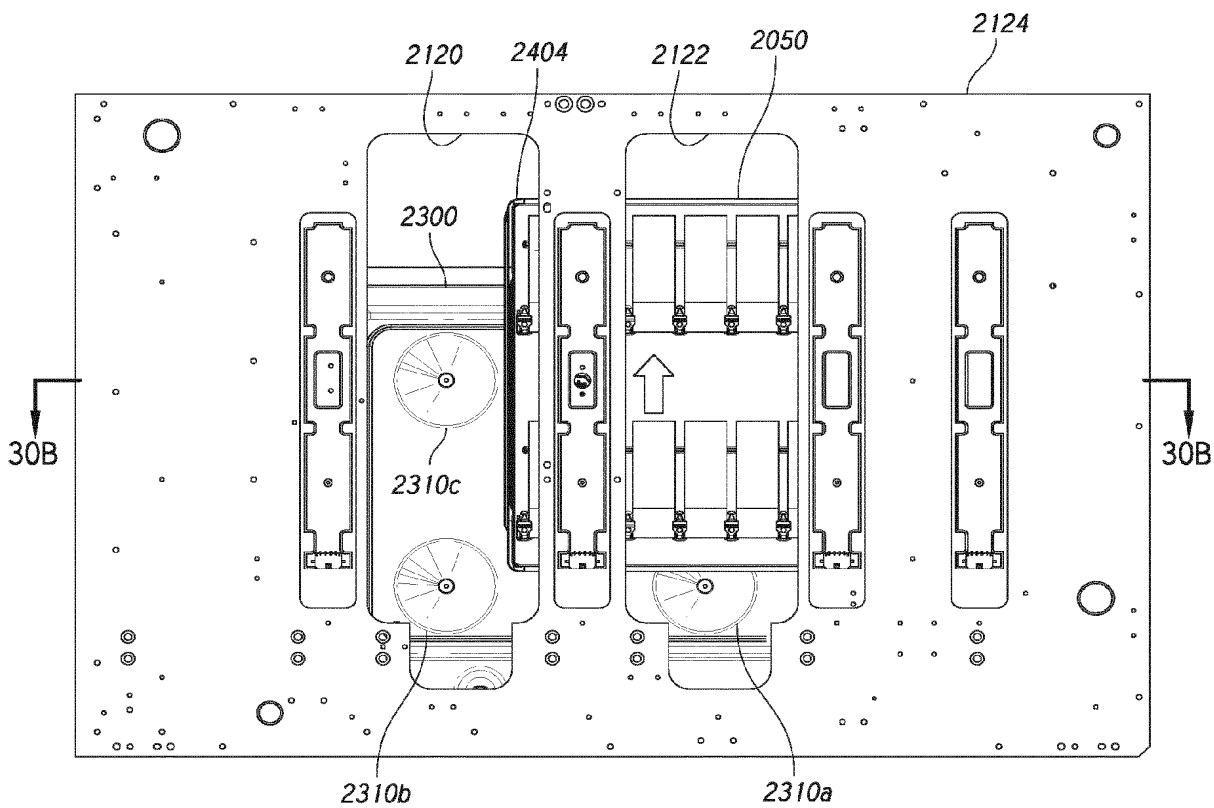


图 30A

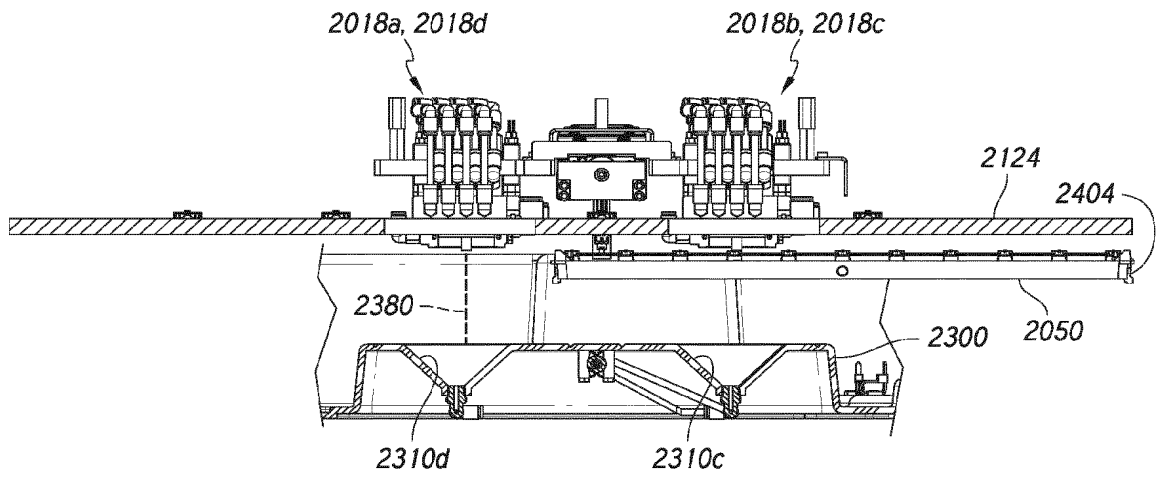


图 30B

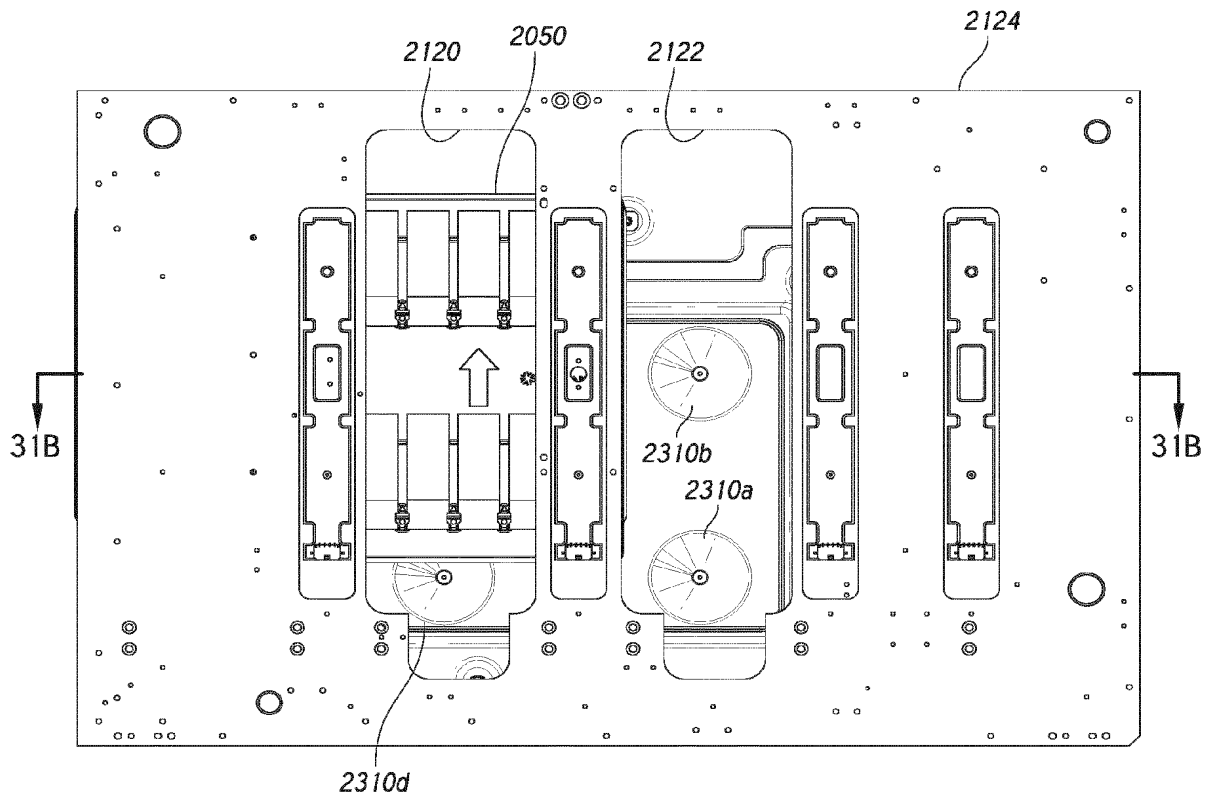


图 31A

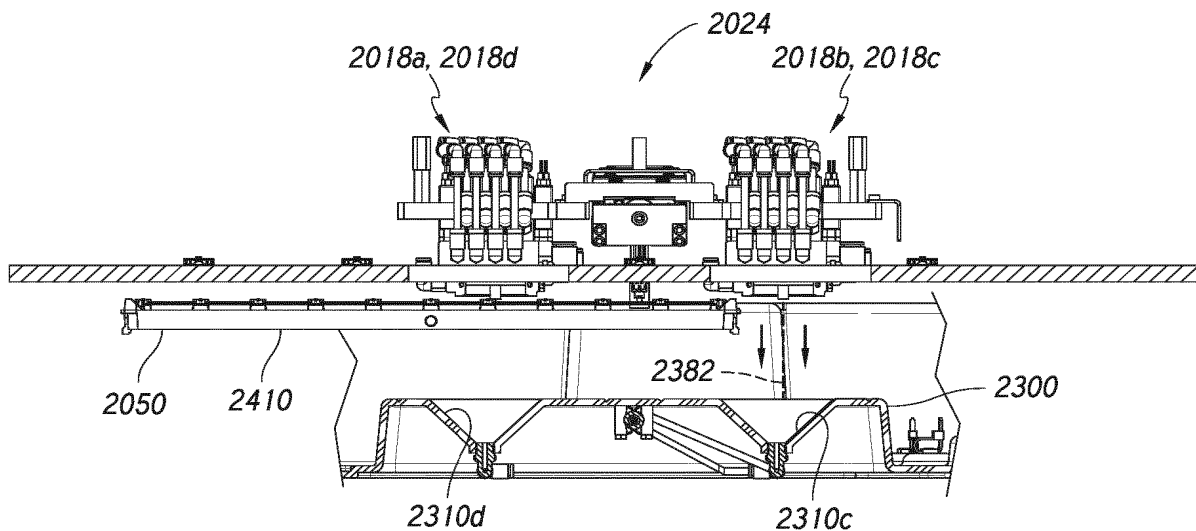


图 31B

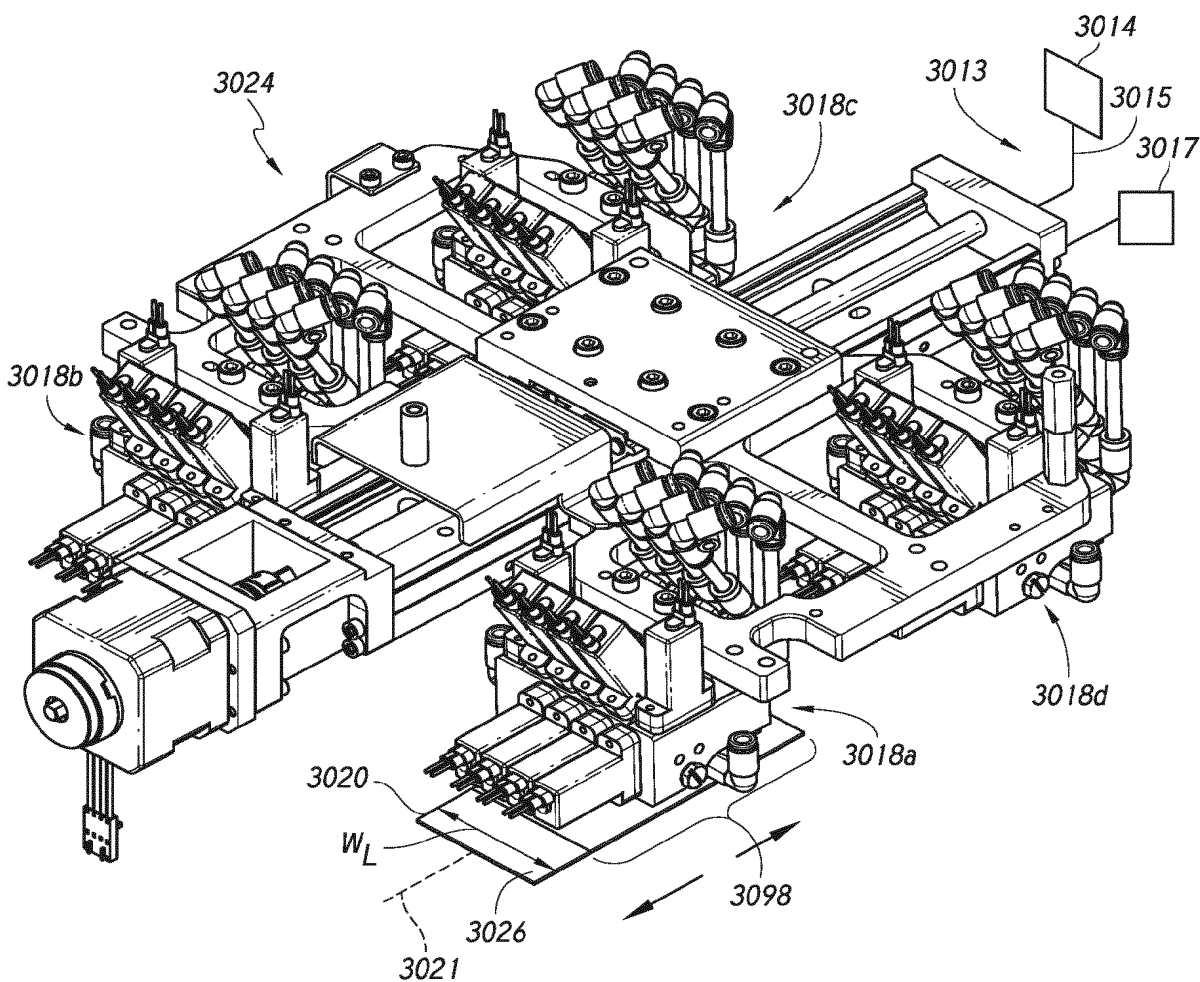


图 32

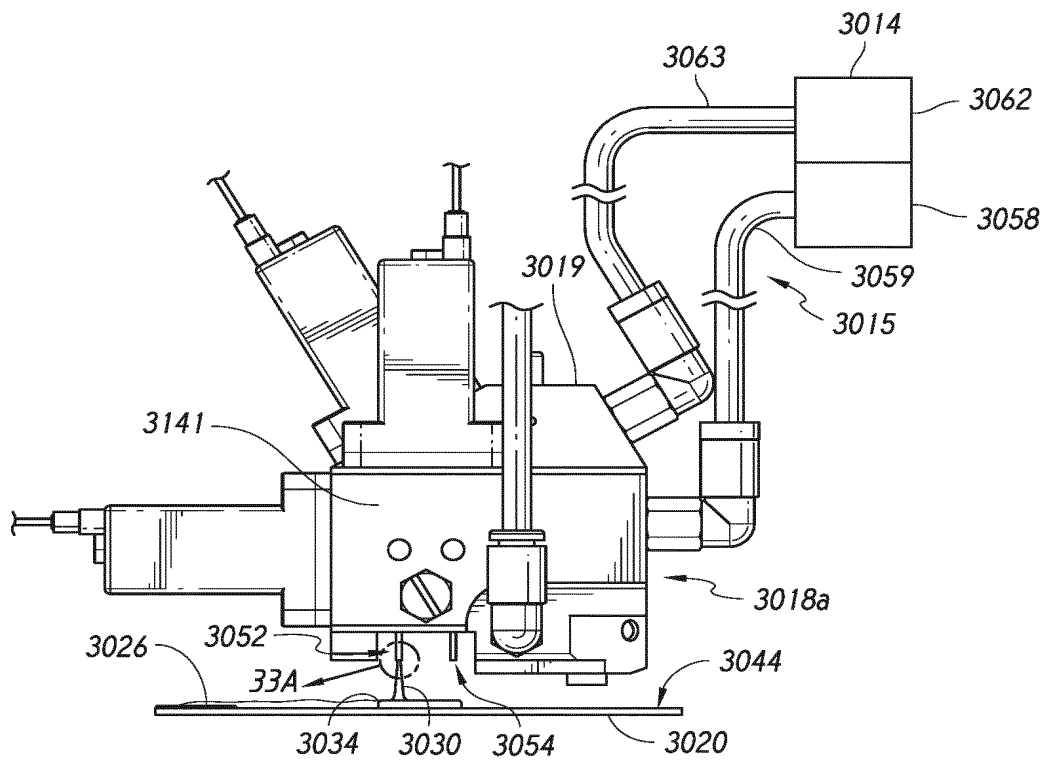


图 33

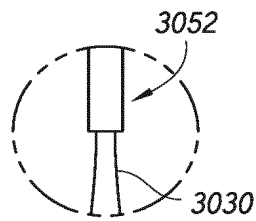


图 33A

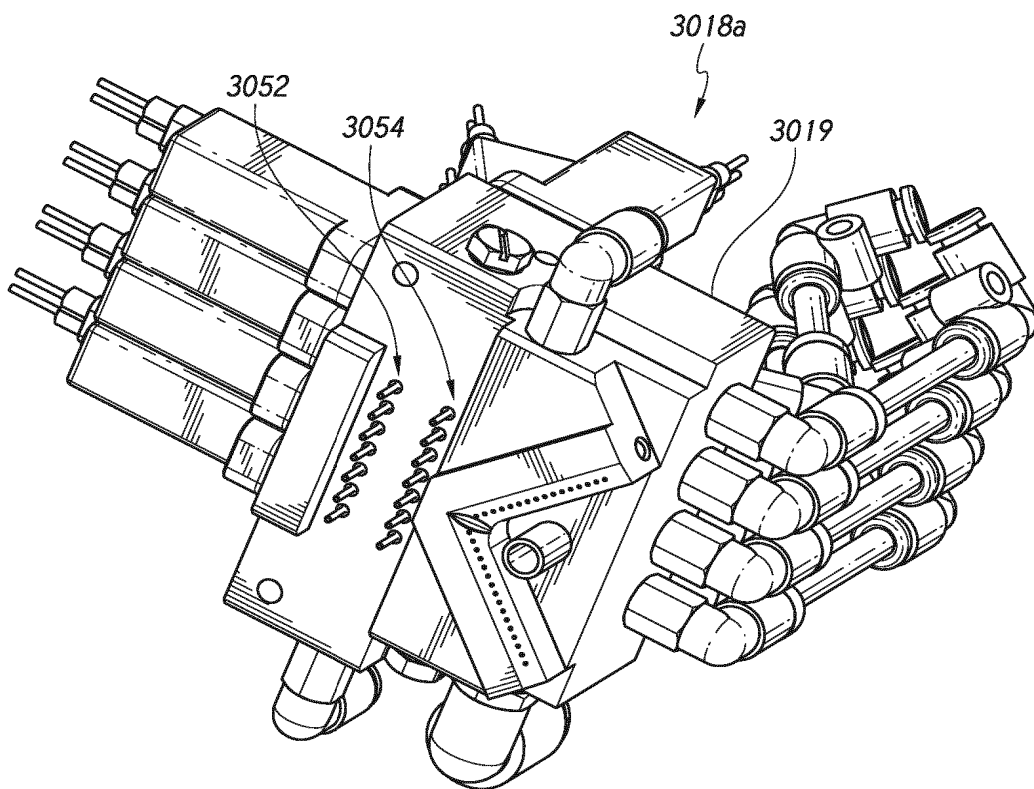


图 34

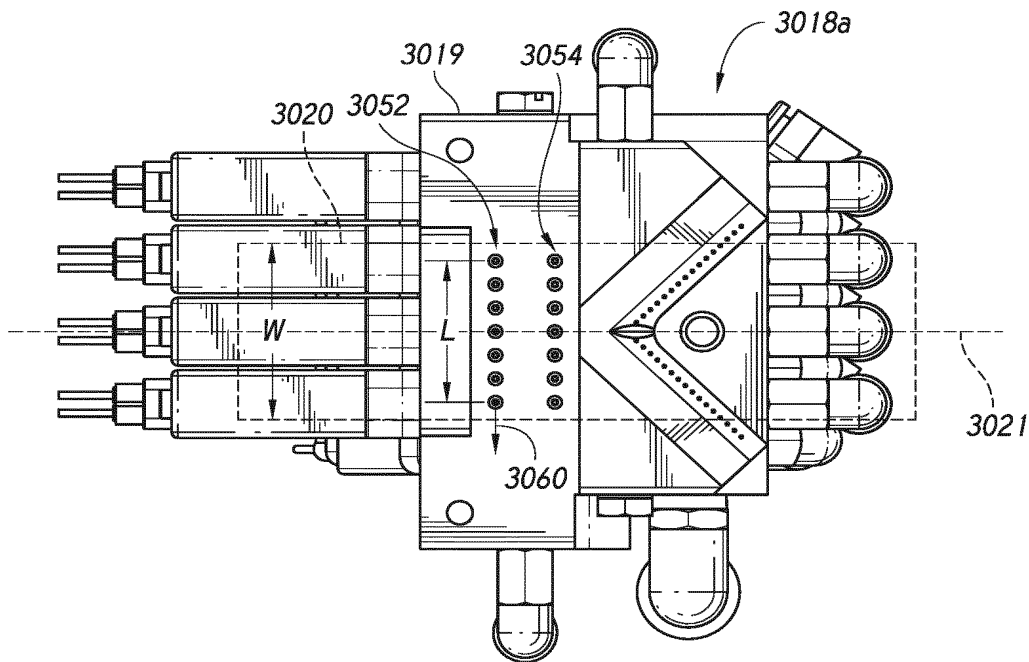


图 35

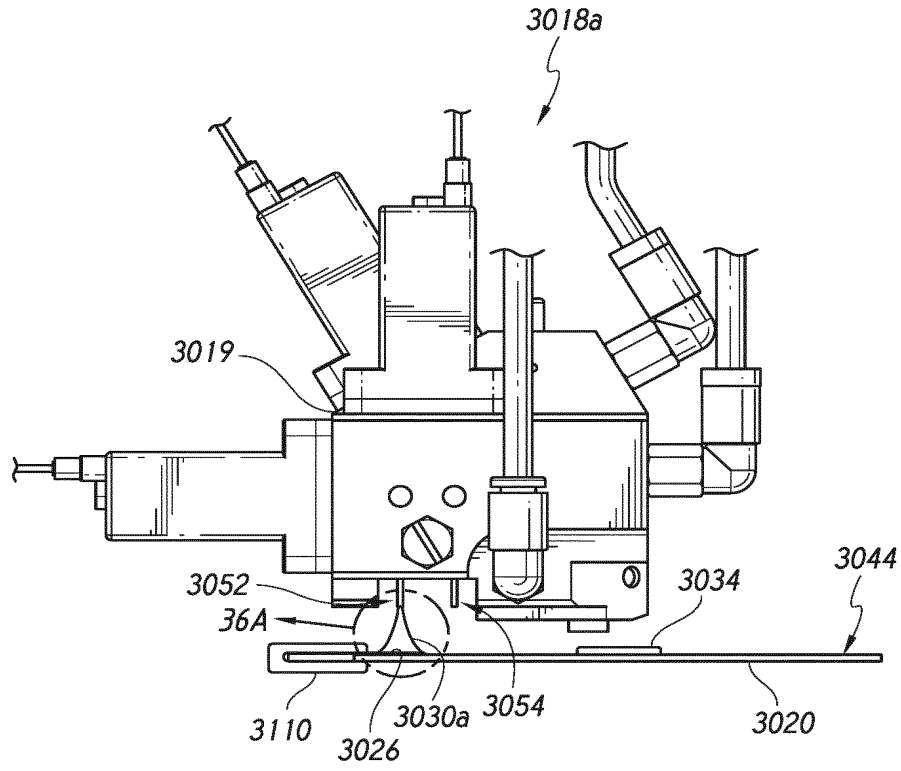


图 36

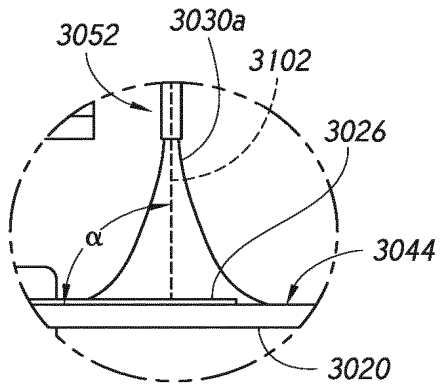


图 36A

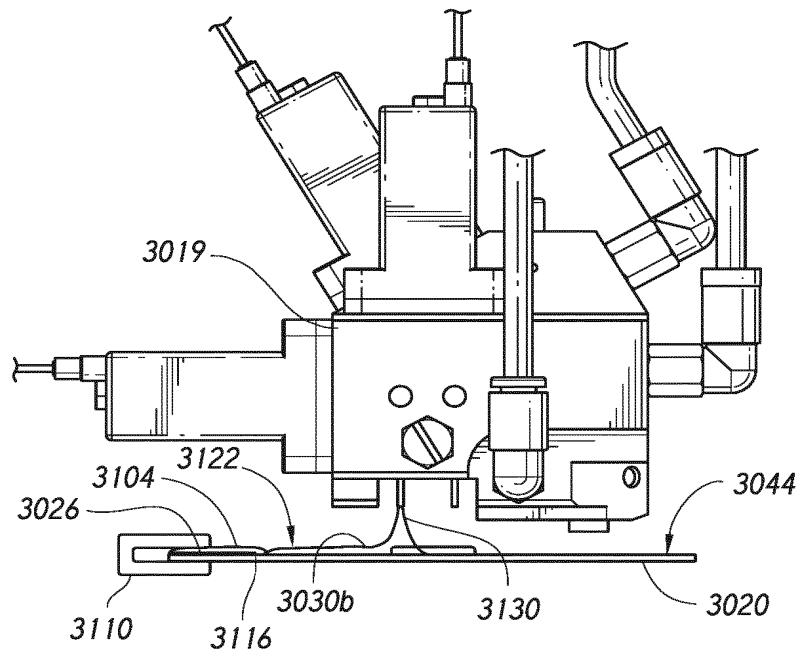


图 37

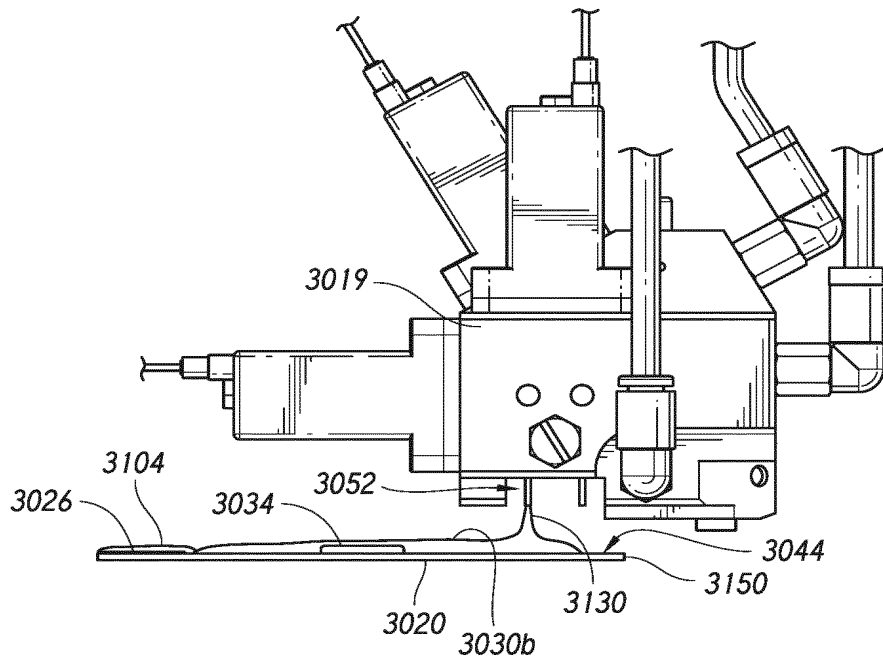


图 38

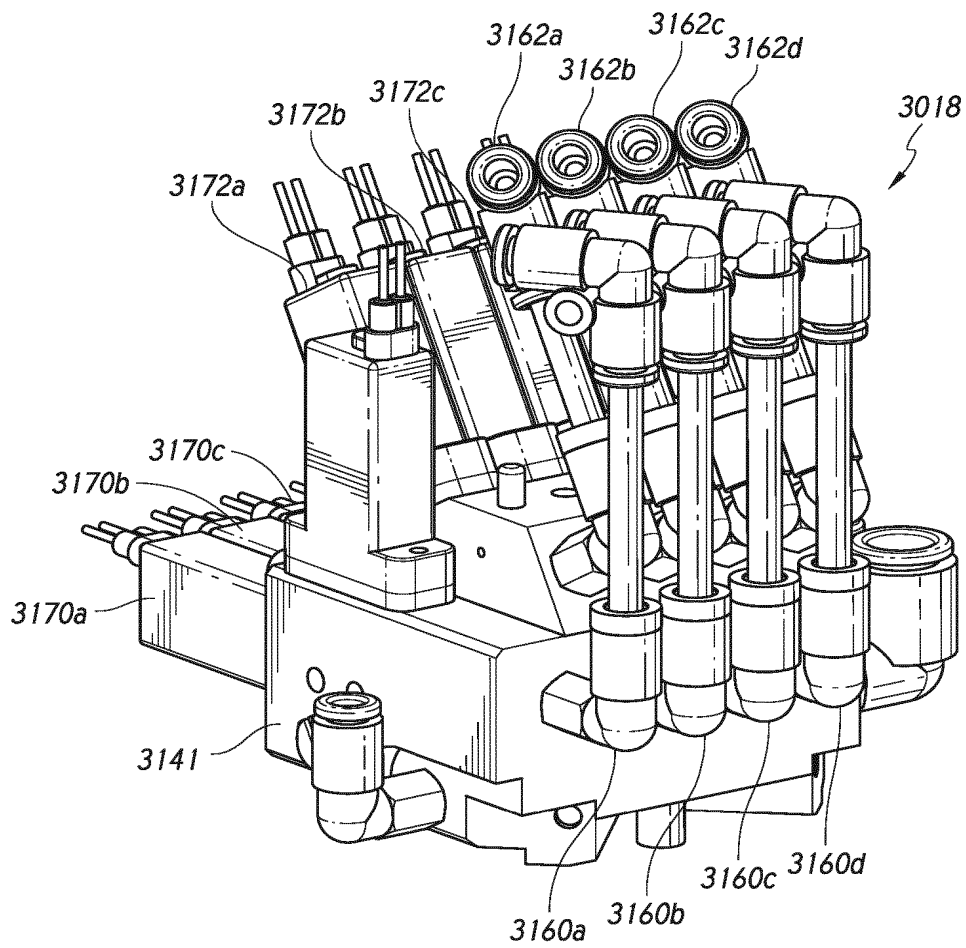


图 39

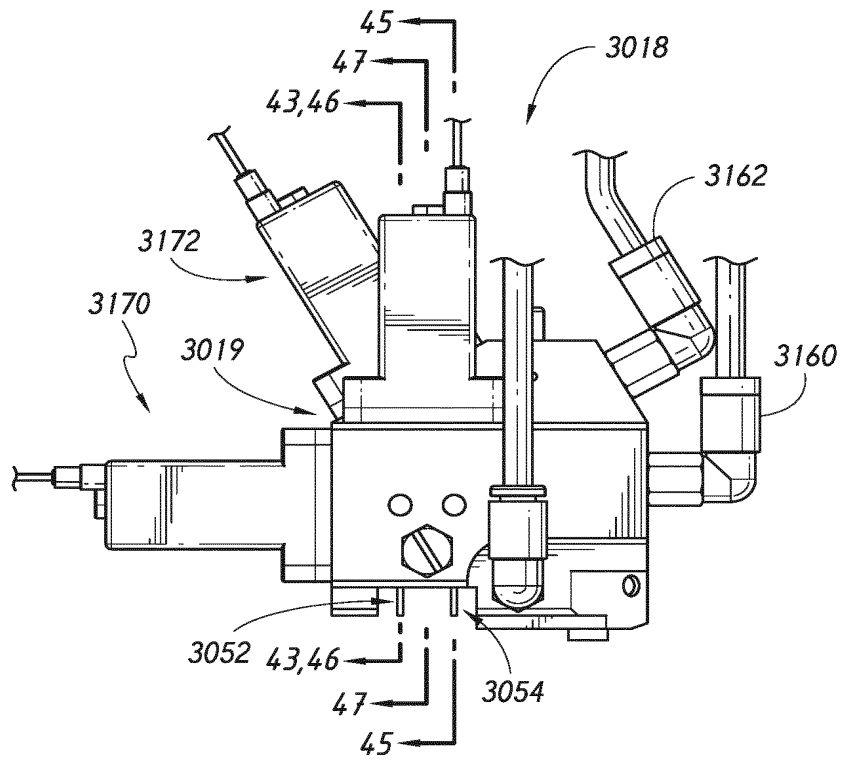


图 40

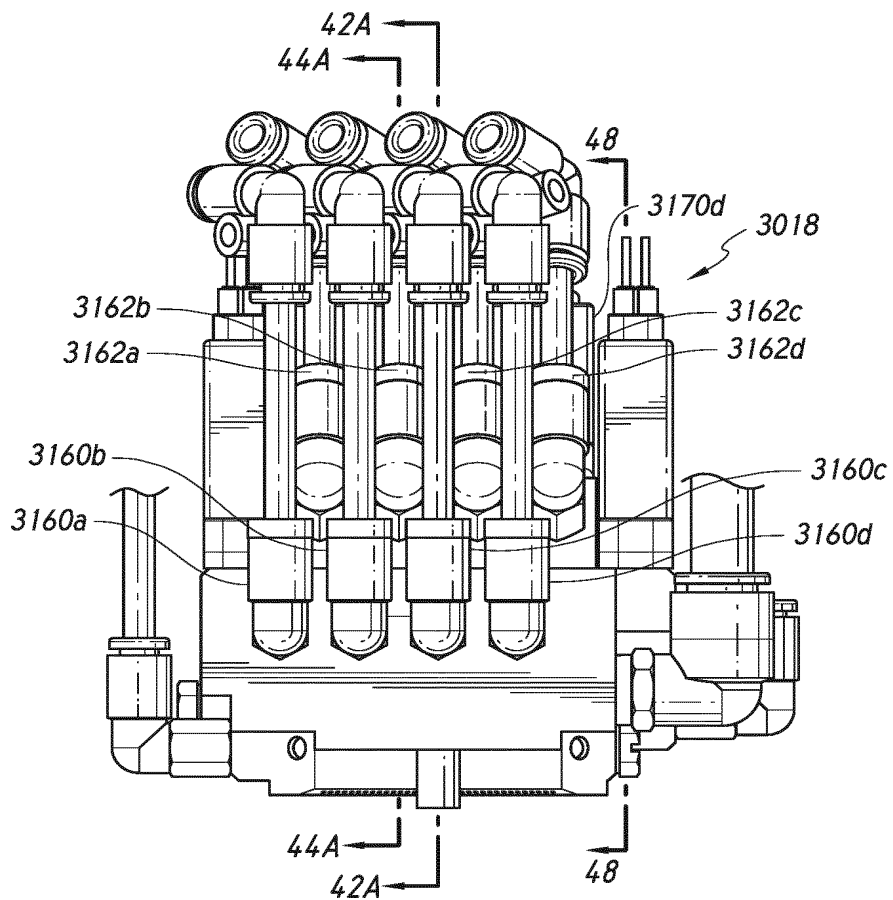


图 41

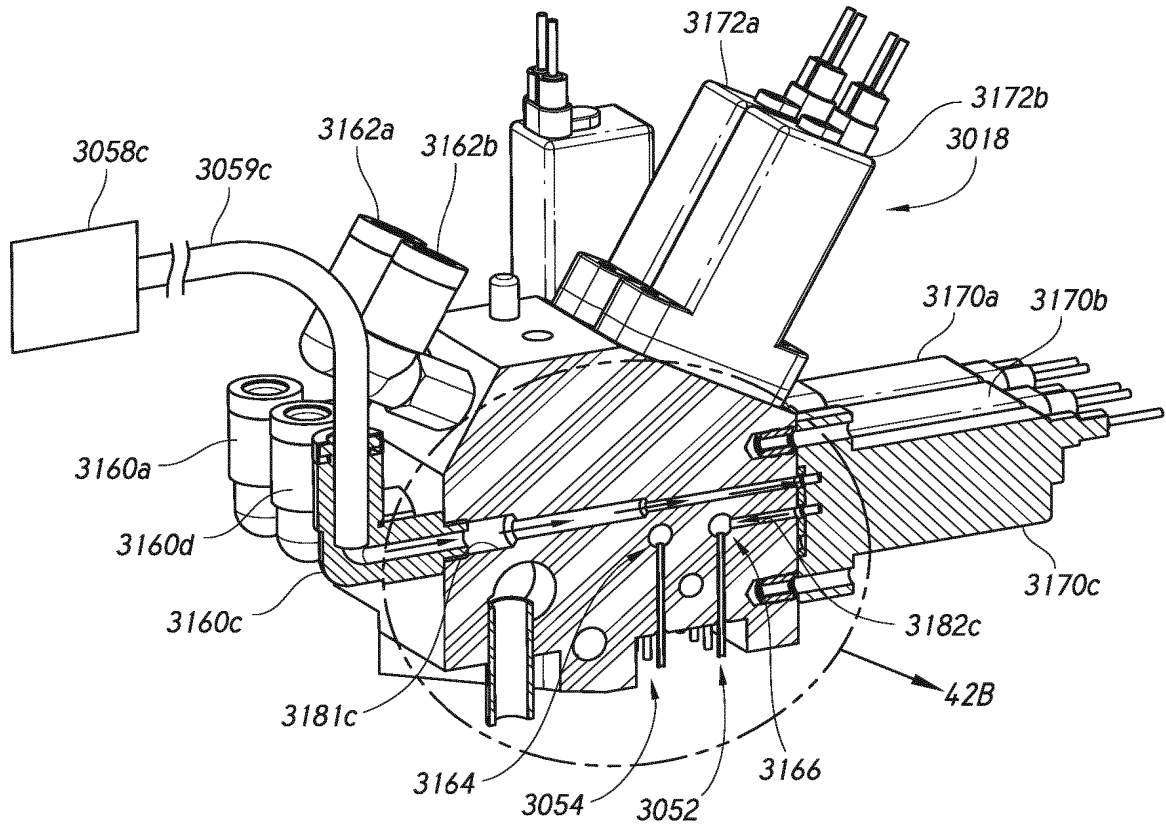


图 42A

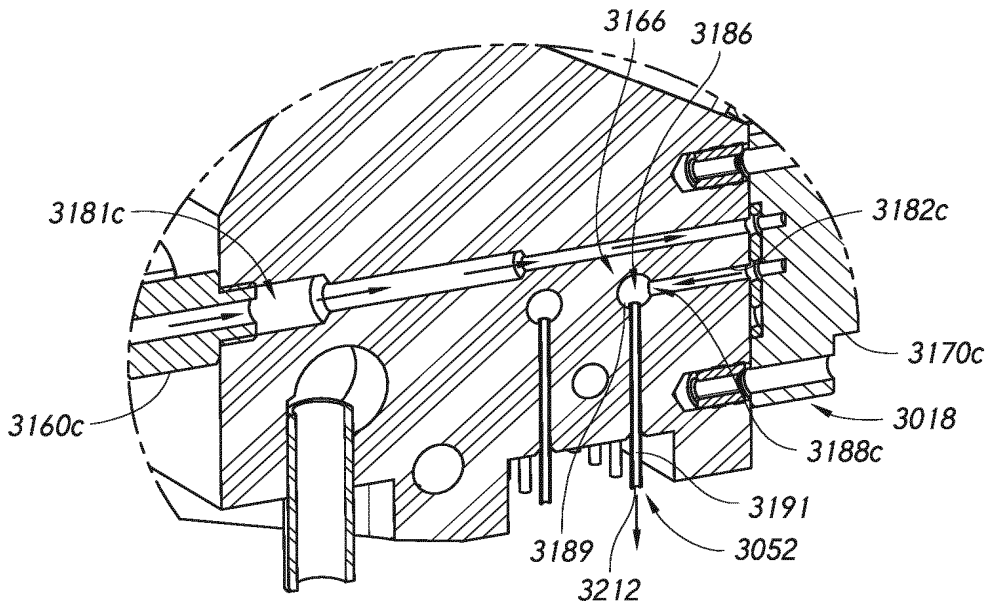


图 42B

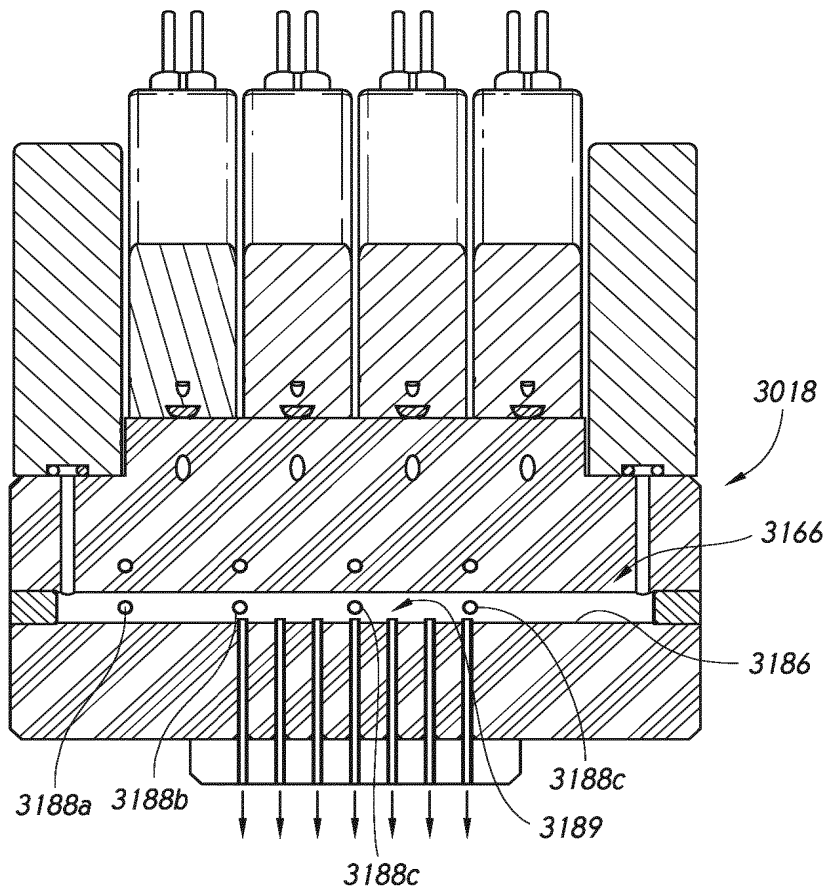


图 43

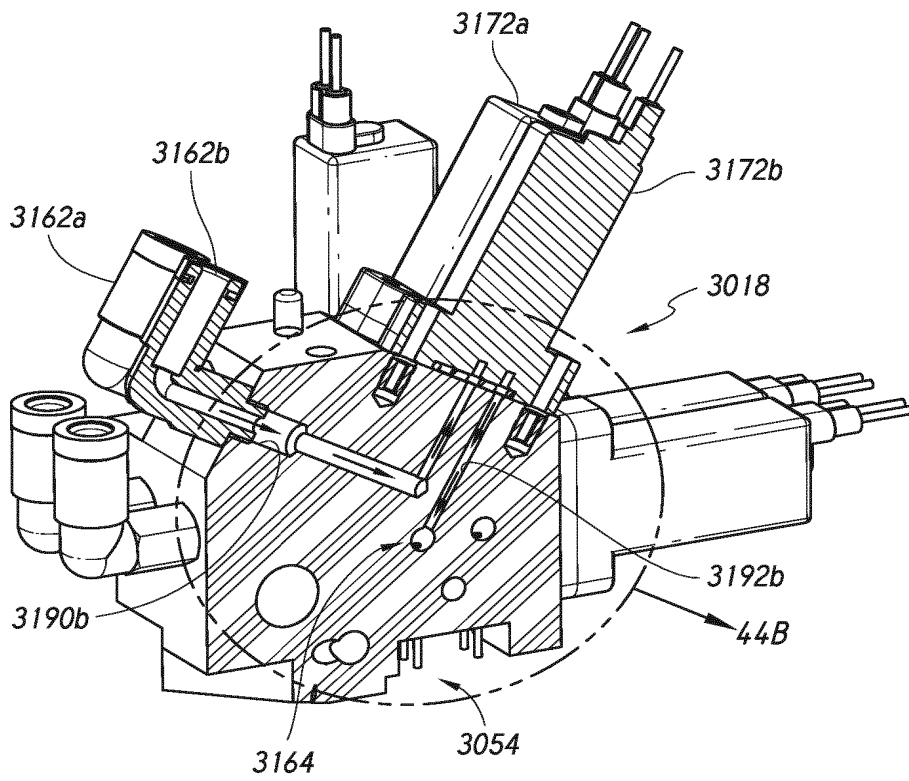


图 44A

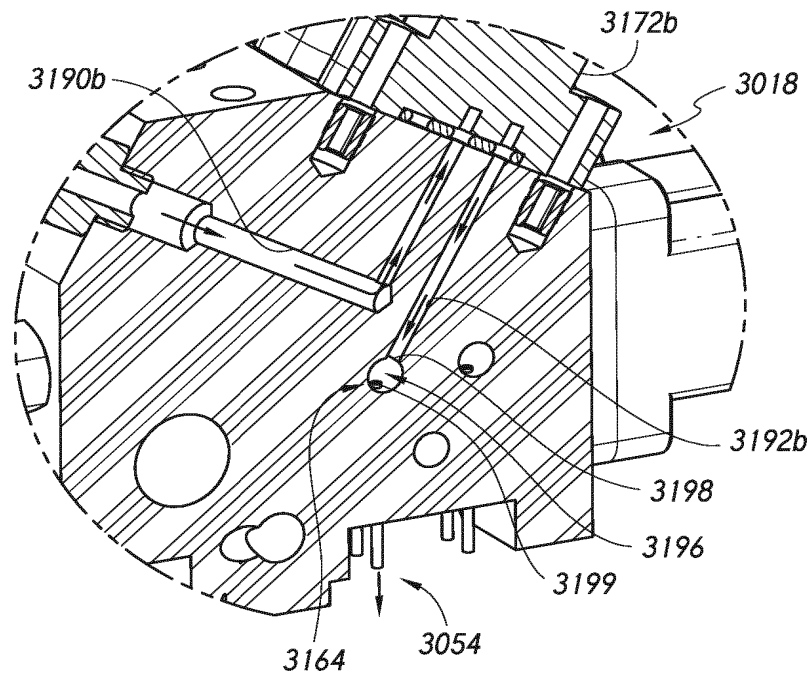


图 44B

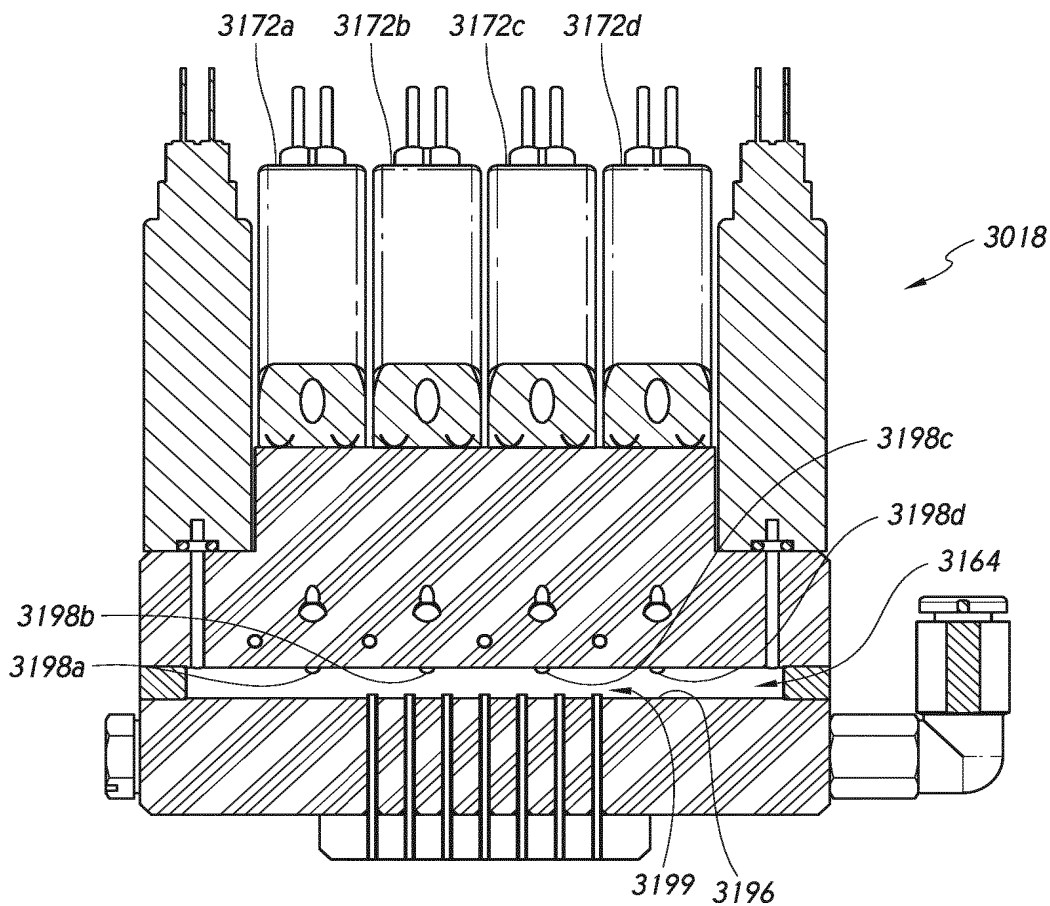


图 45

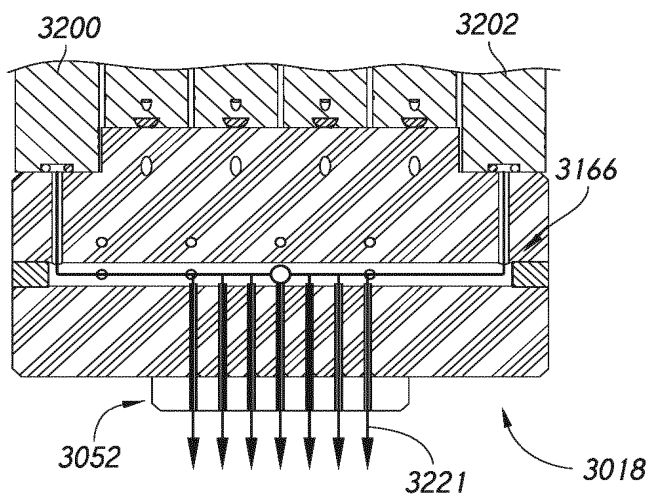


图 46A

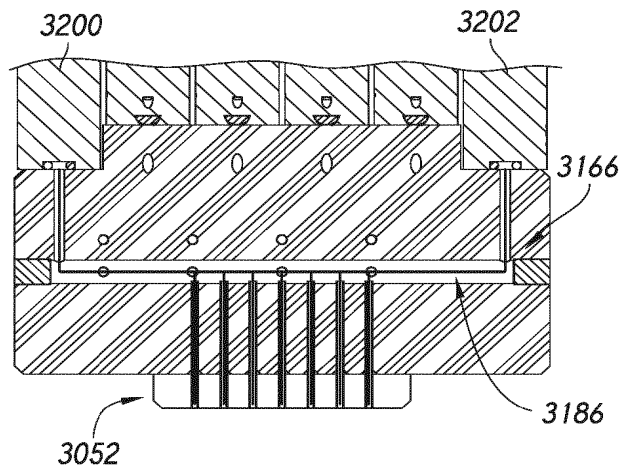


图 46B

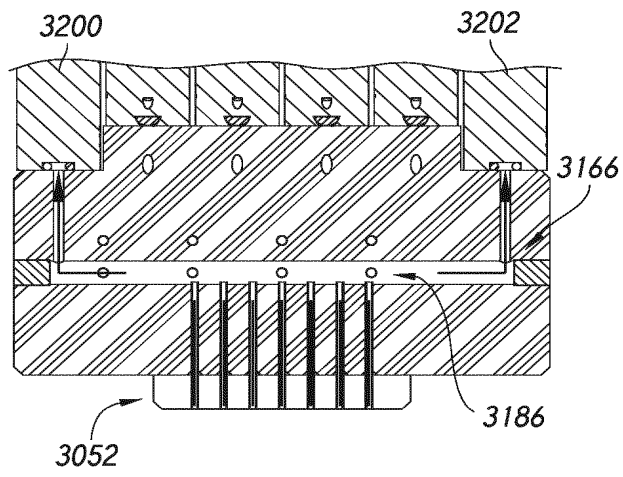


图 46C

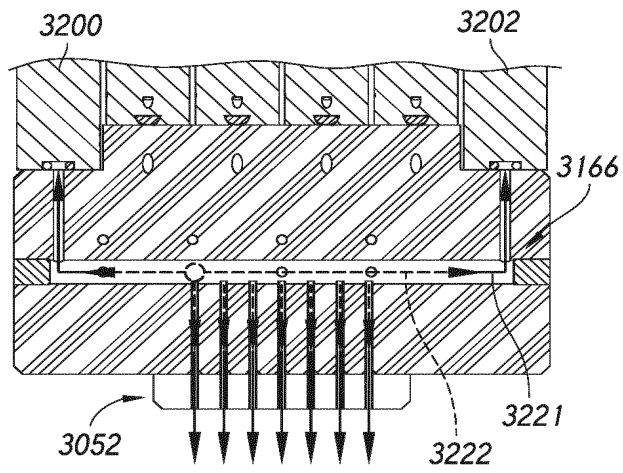


图 46D

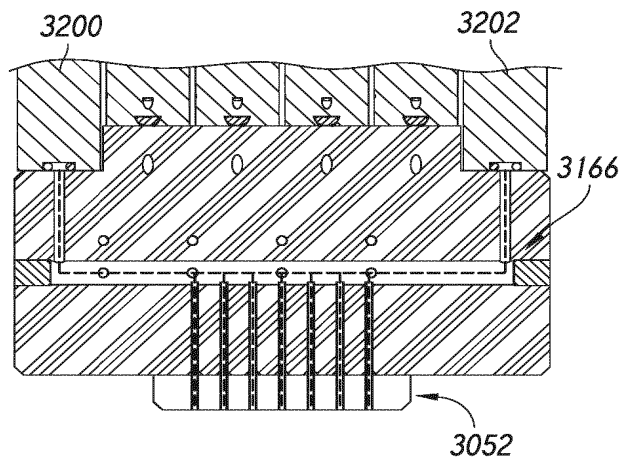


图 46E

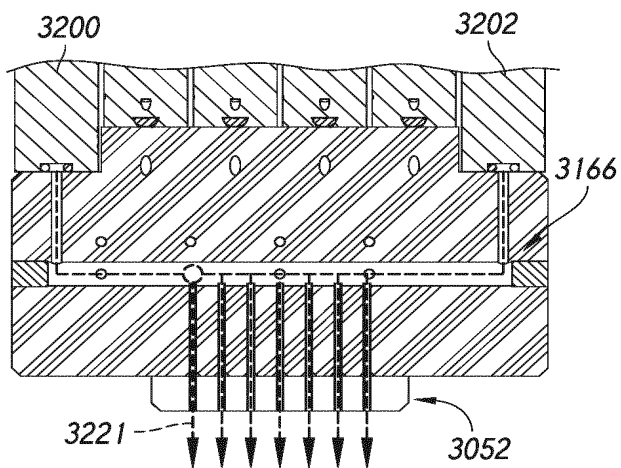


图 46F

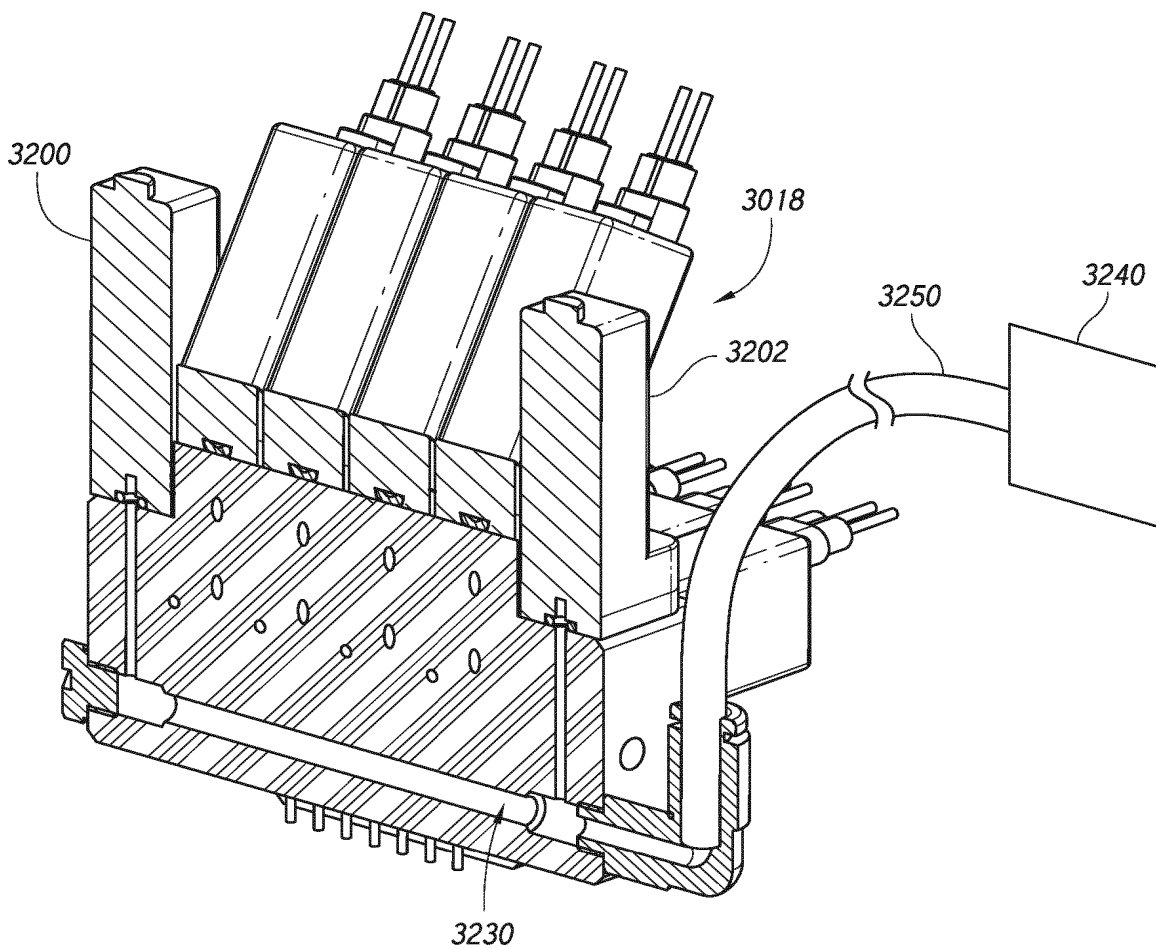


图 47

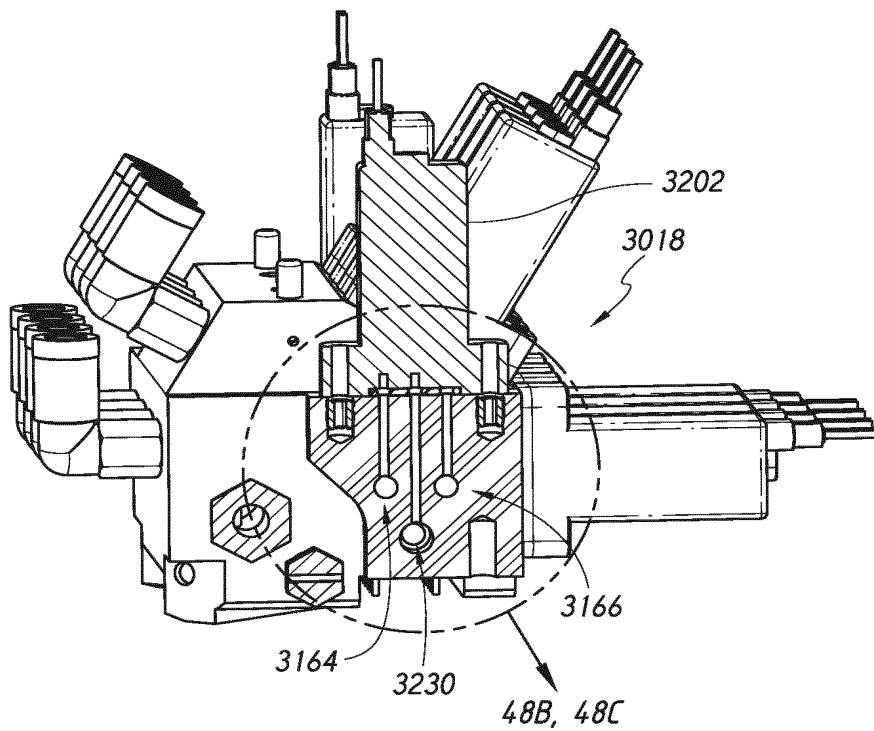


图 48A

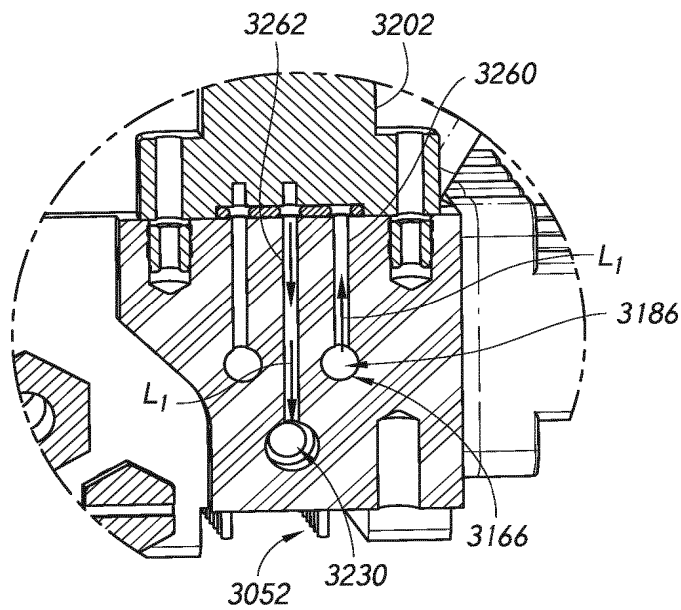


图 48B

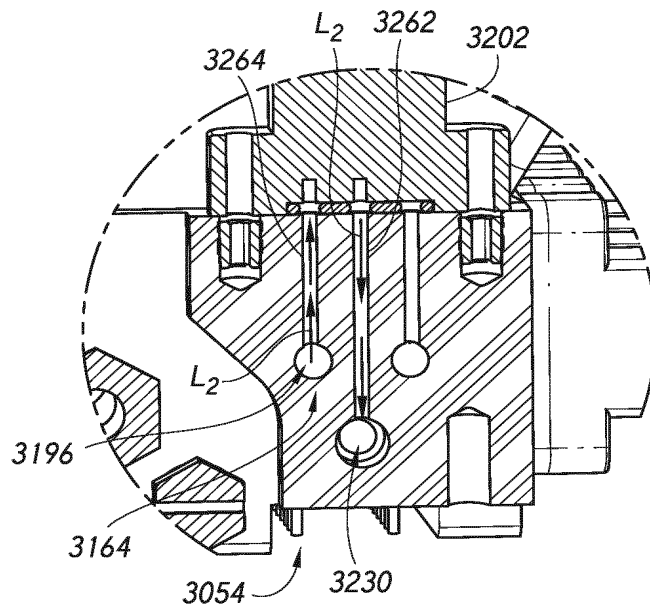


图 48C

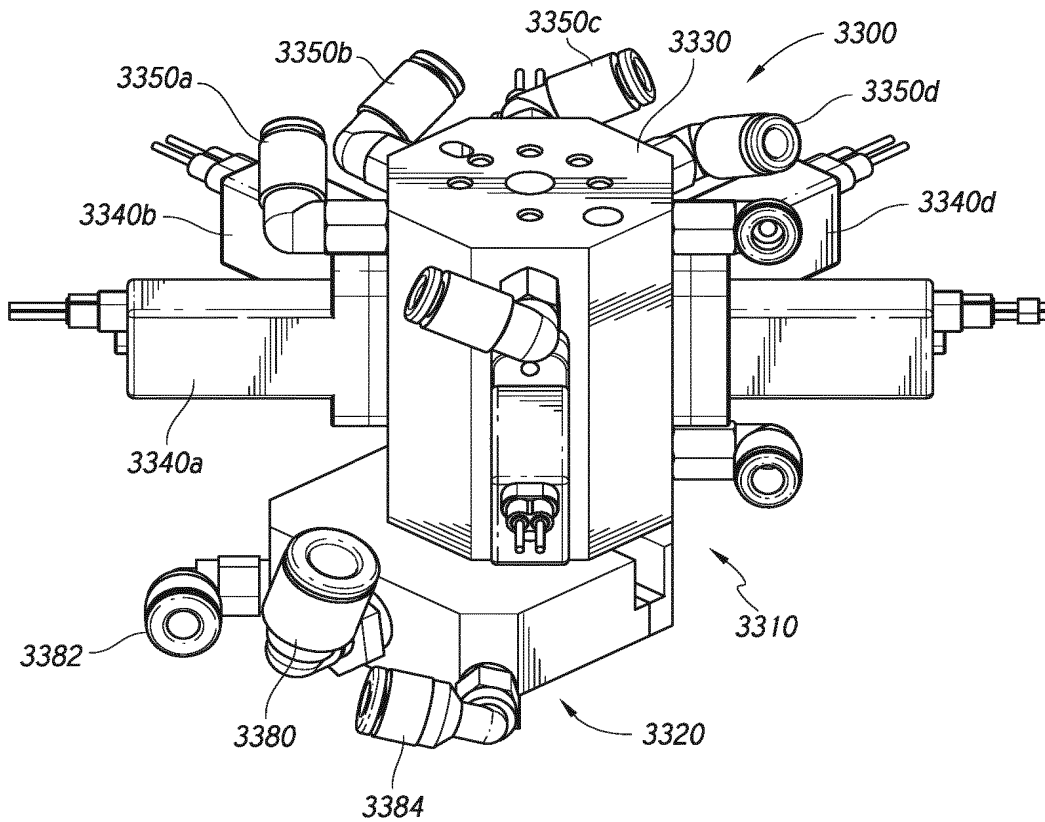


图 49

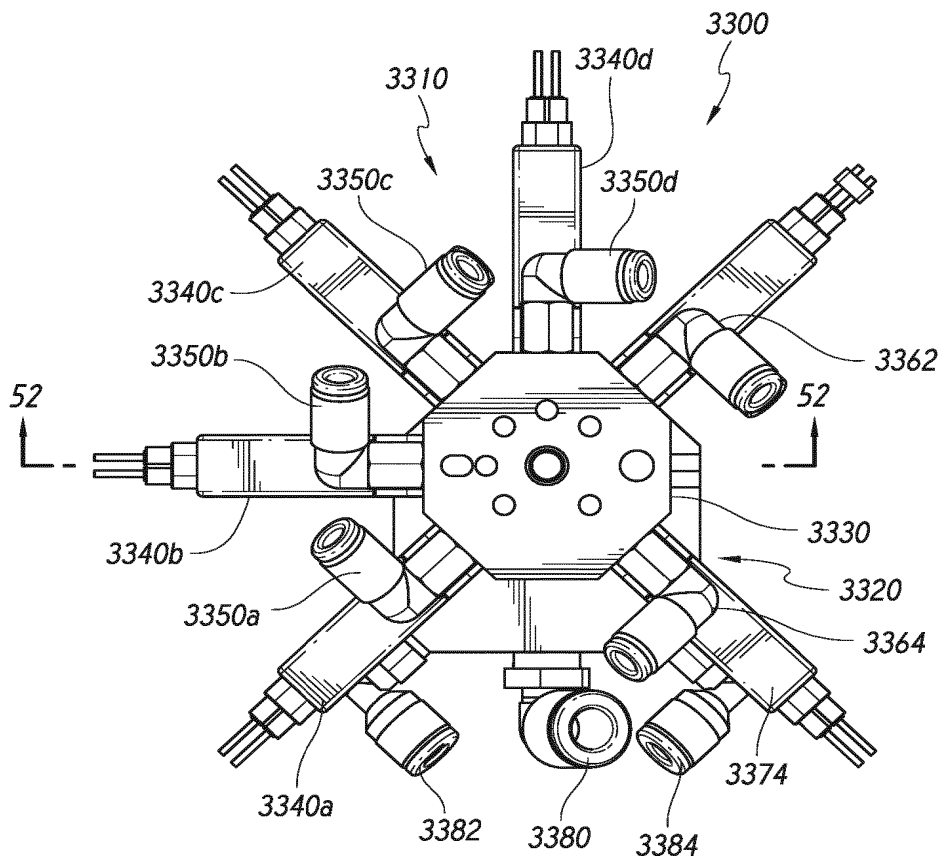


图 50

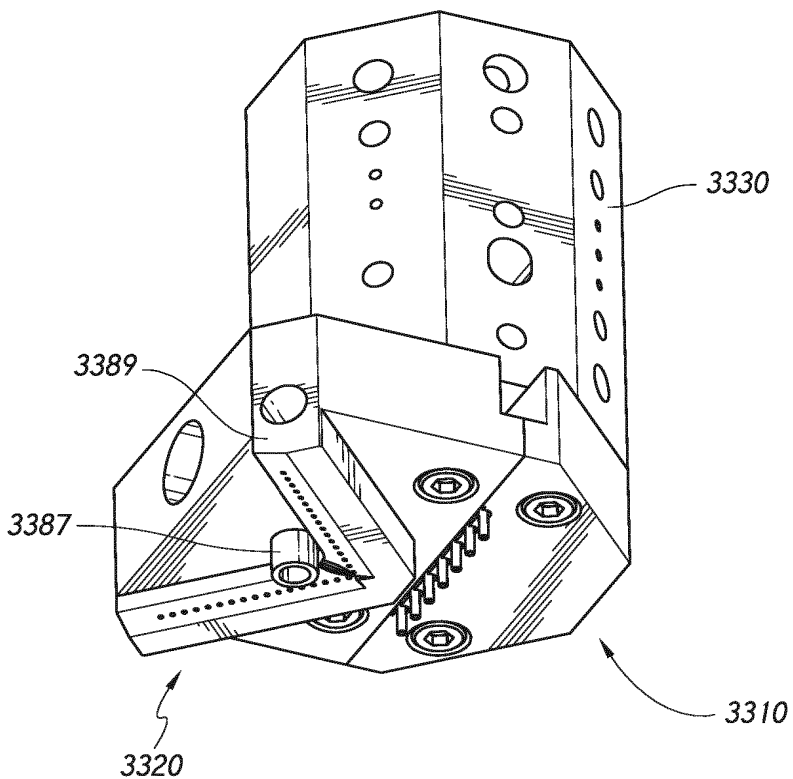


图 51

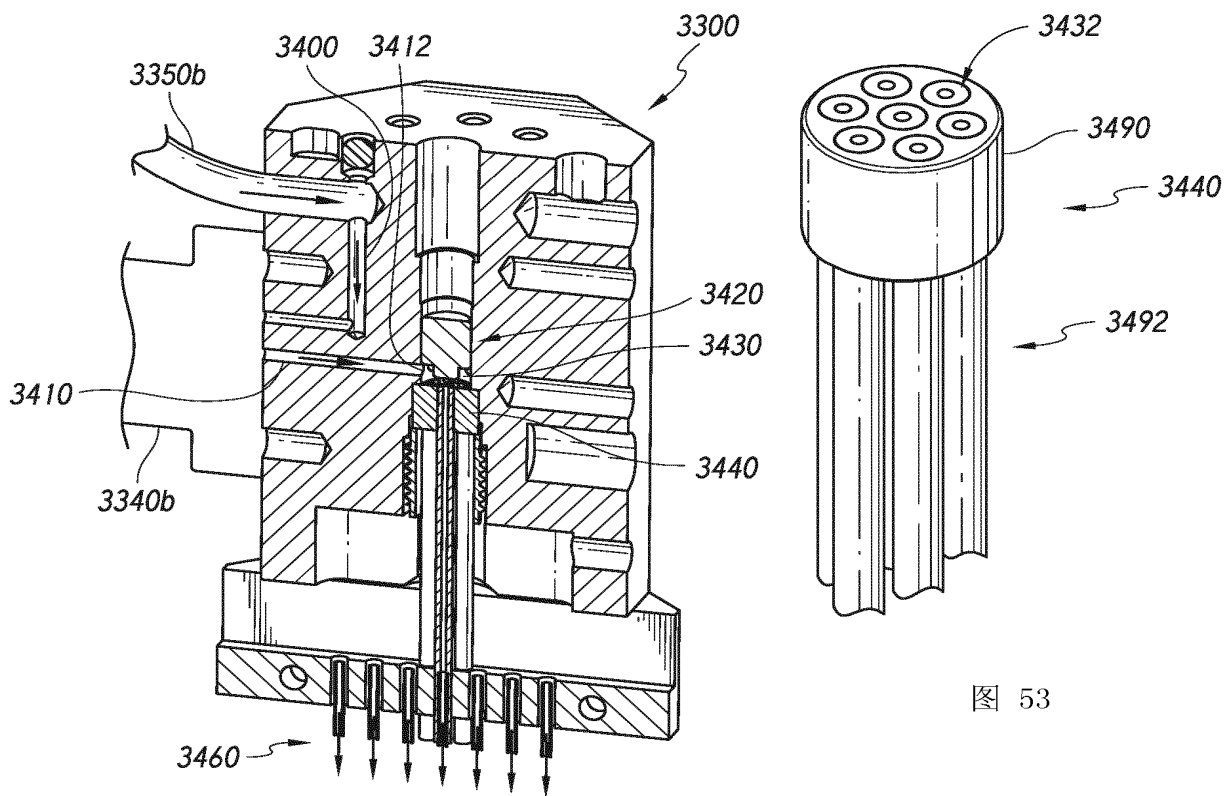


图 52

图 53

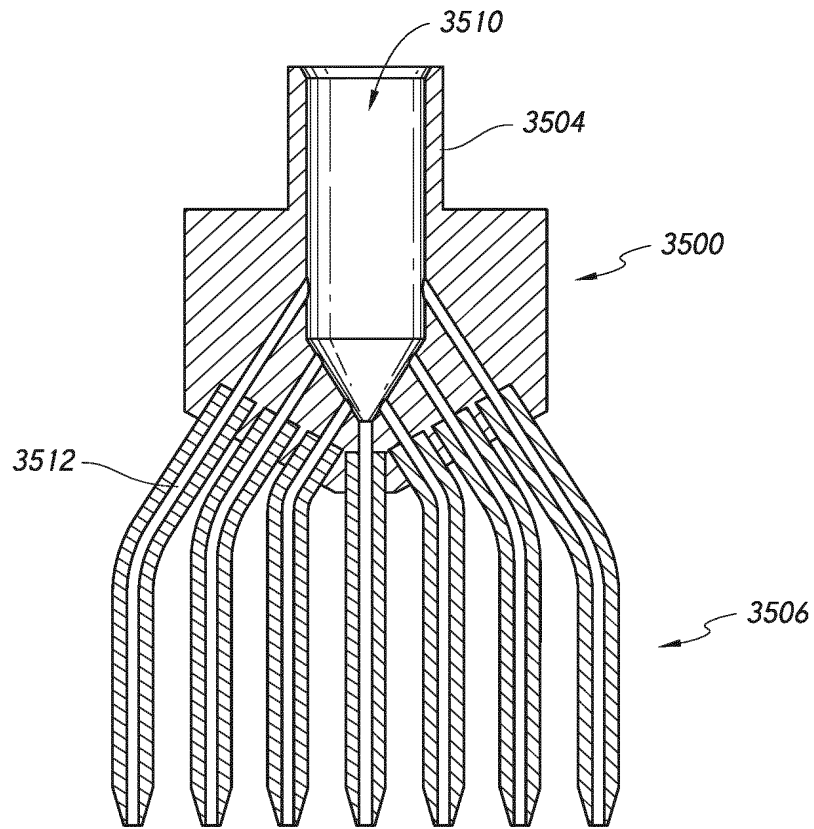


图 54

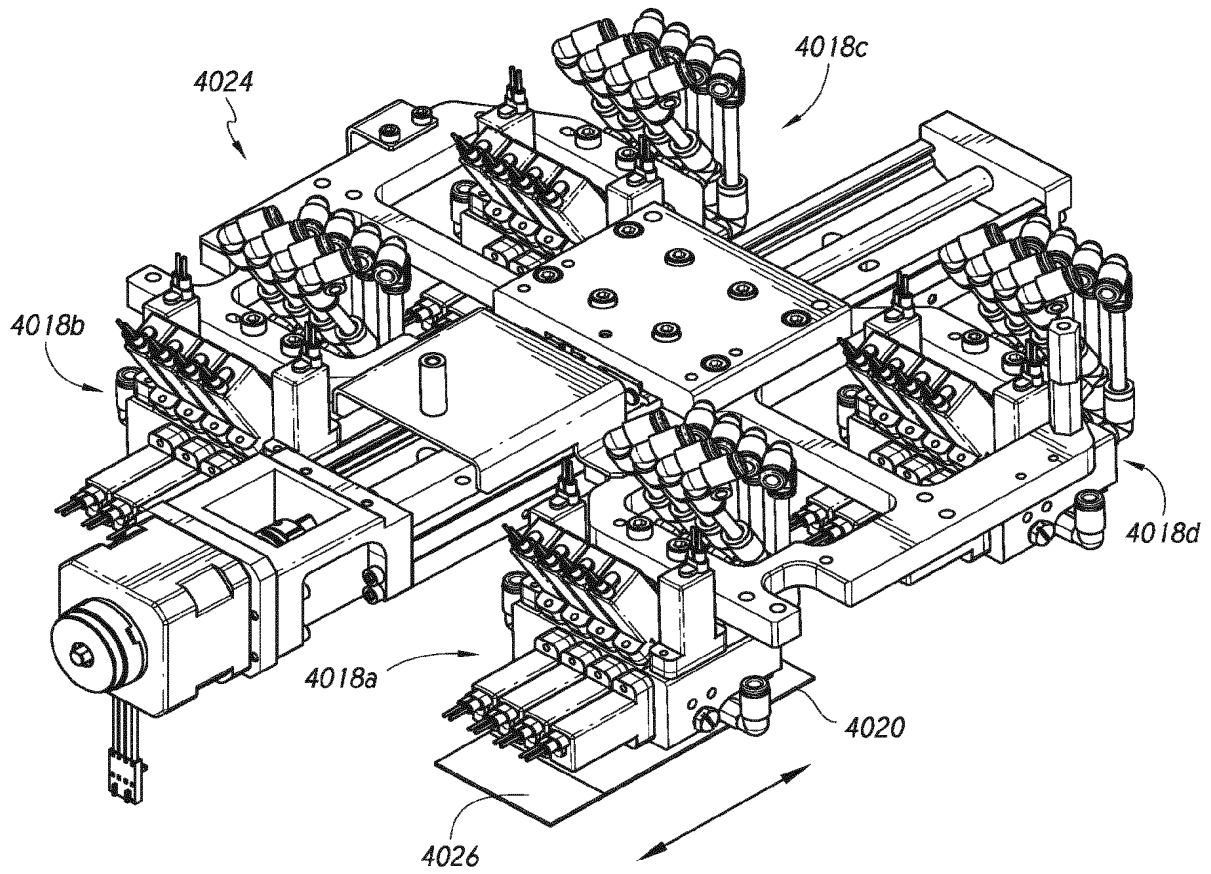


图 55

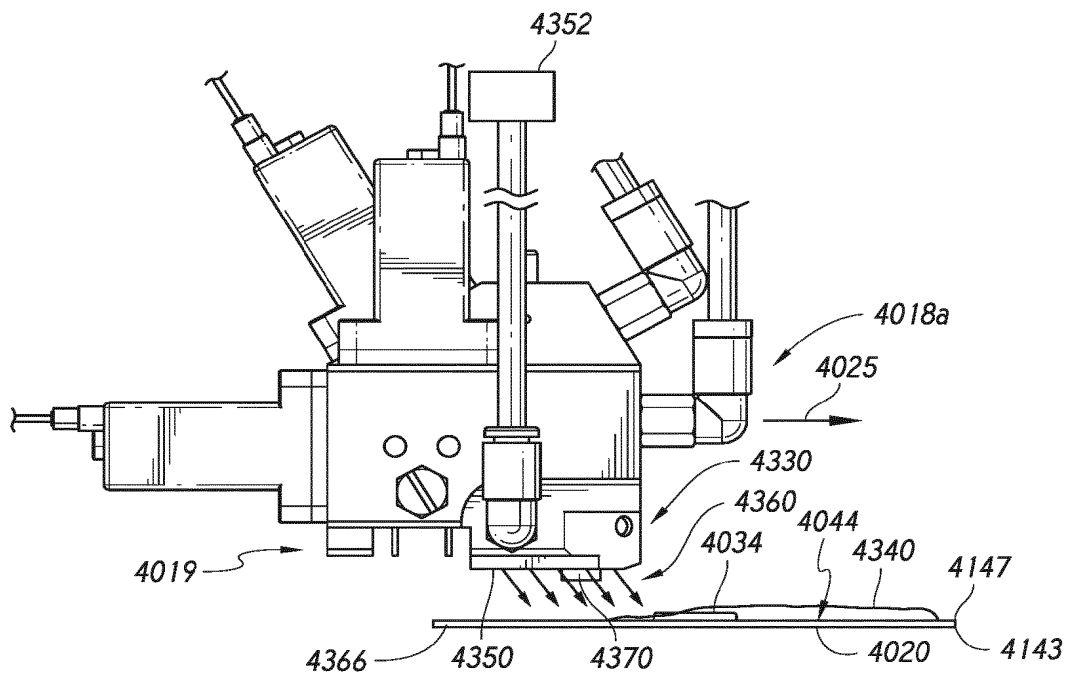


图 56

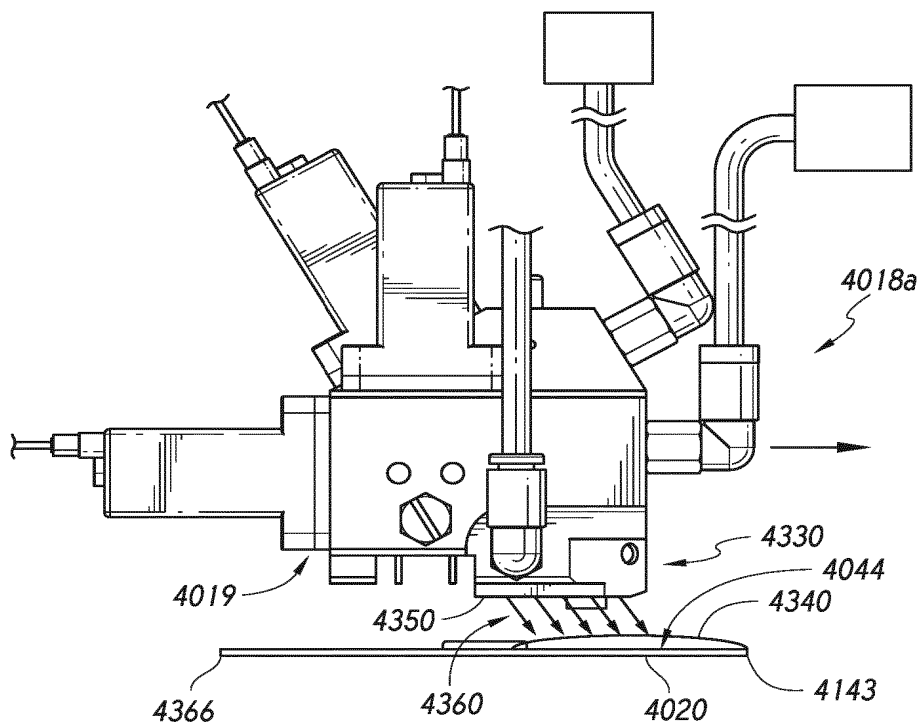


图 57

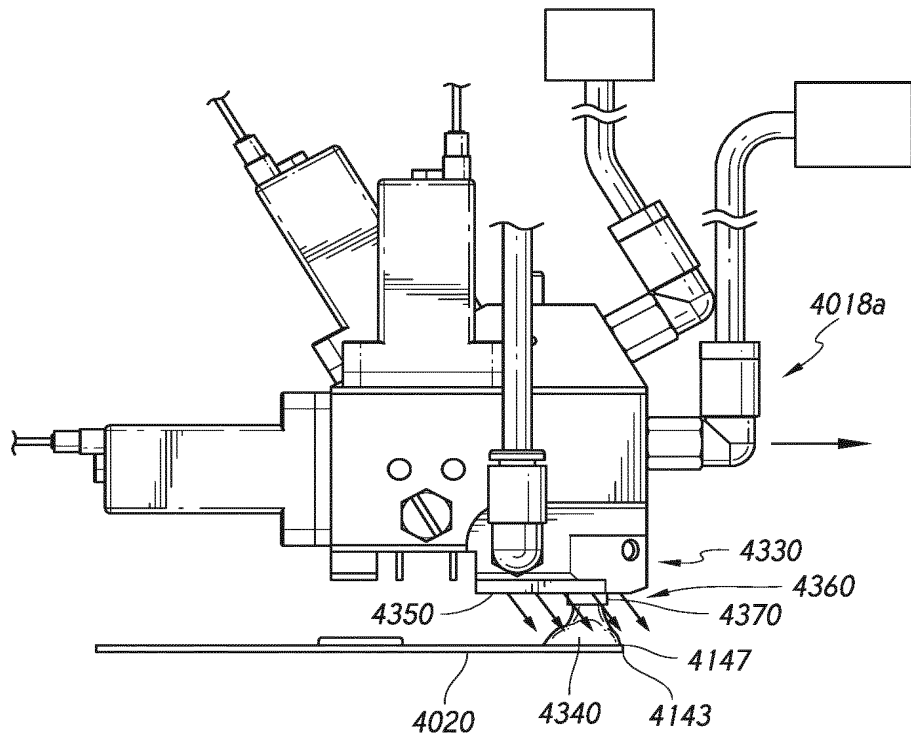


图 58

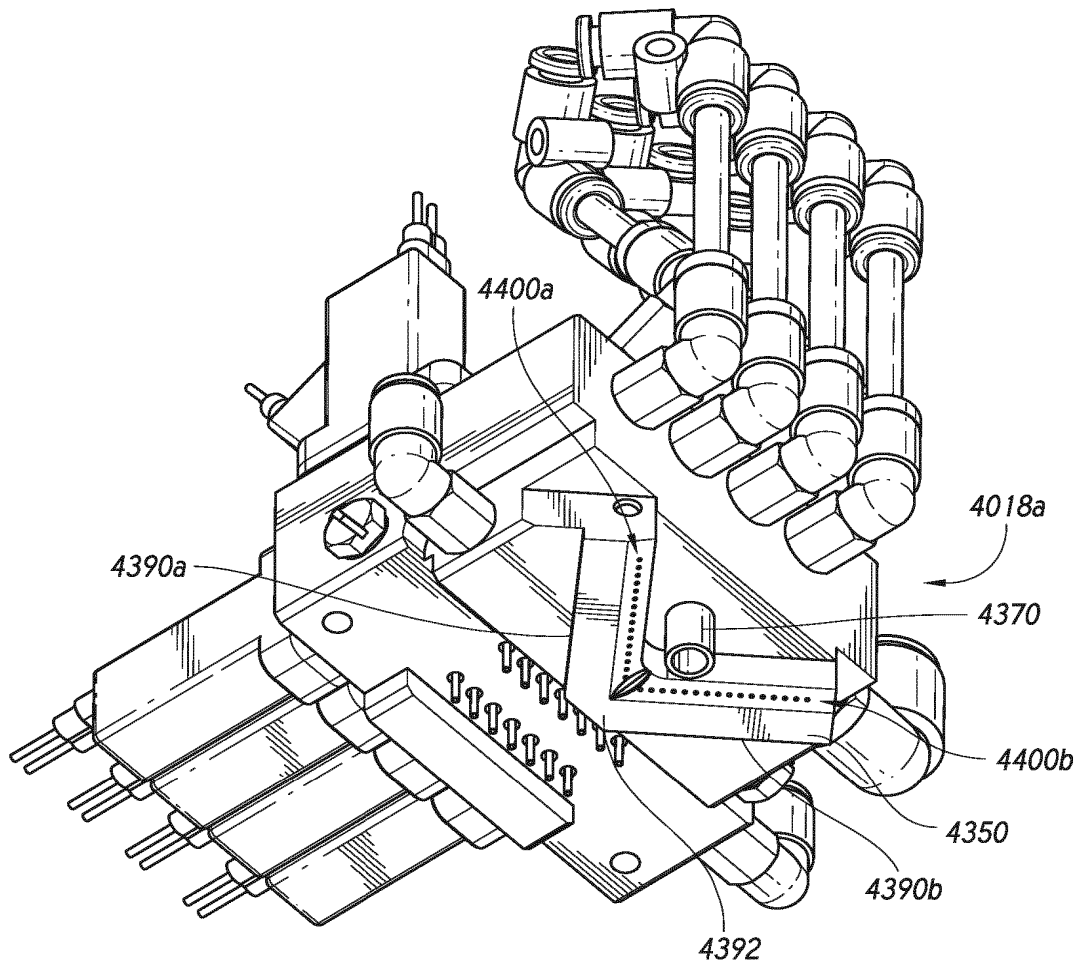


图 59

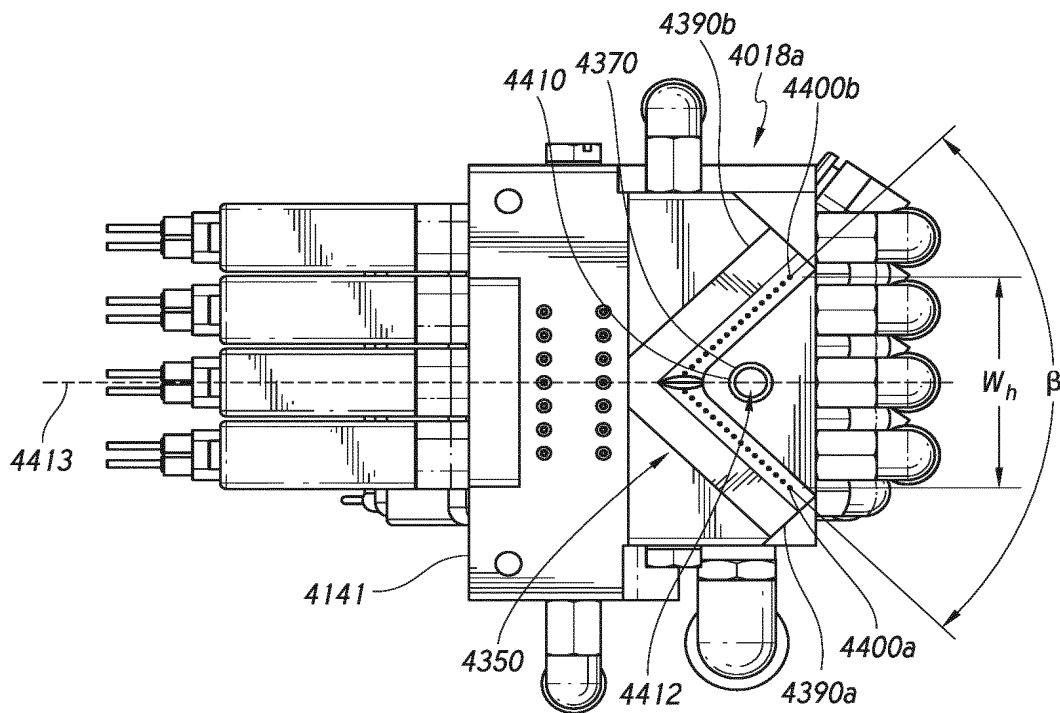


图 60

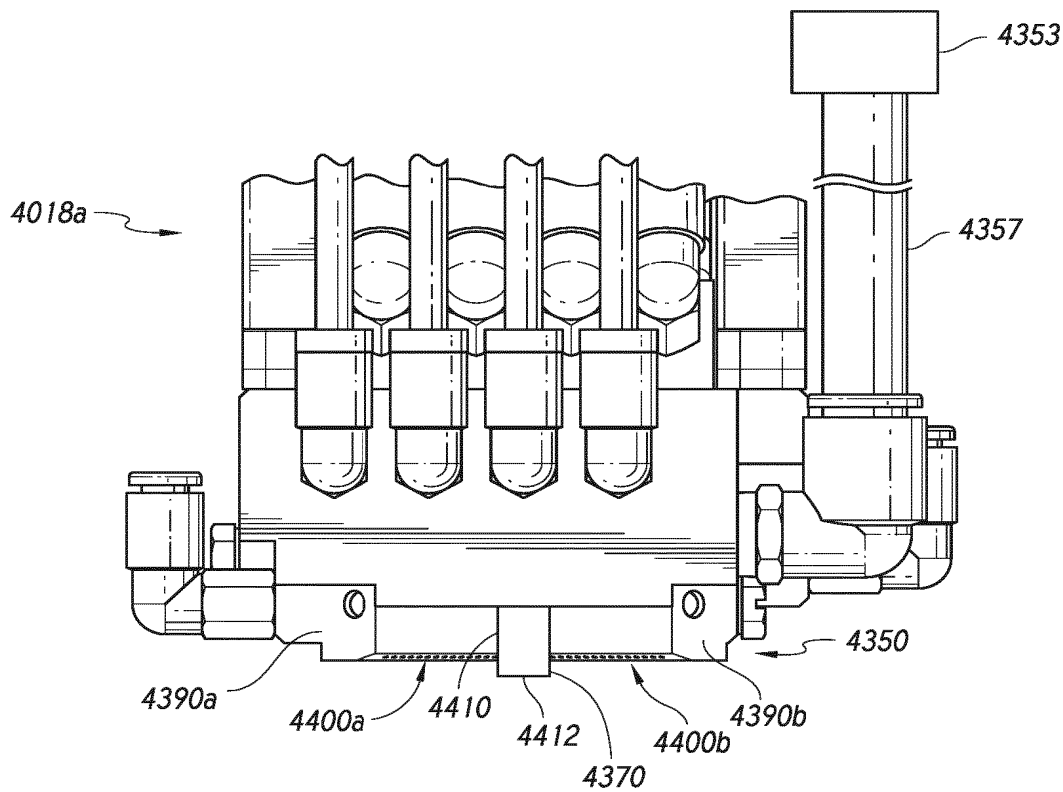


图 61

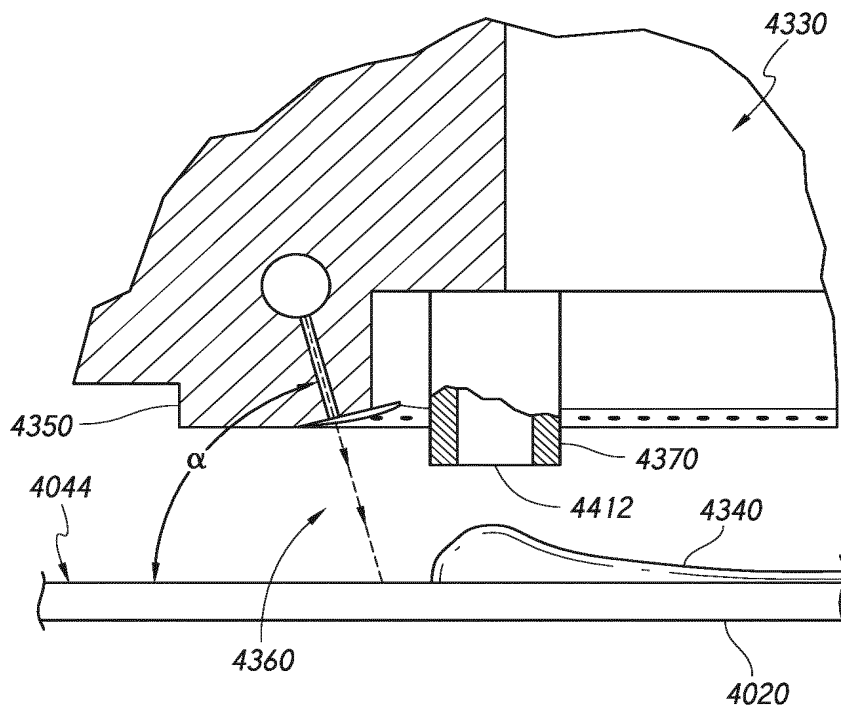


图 62

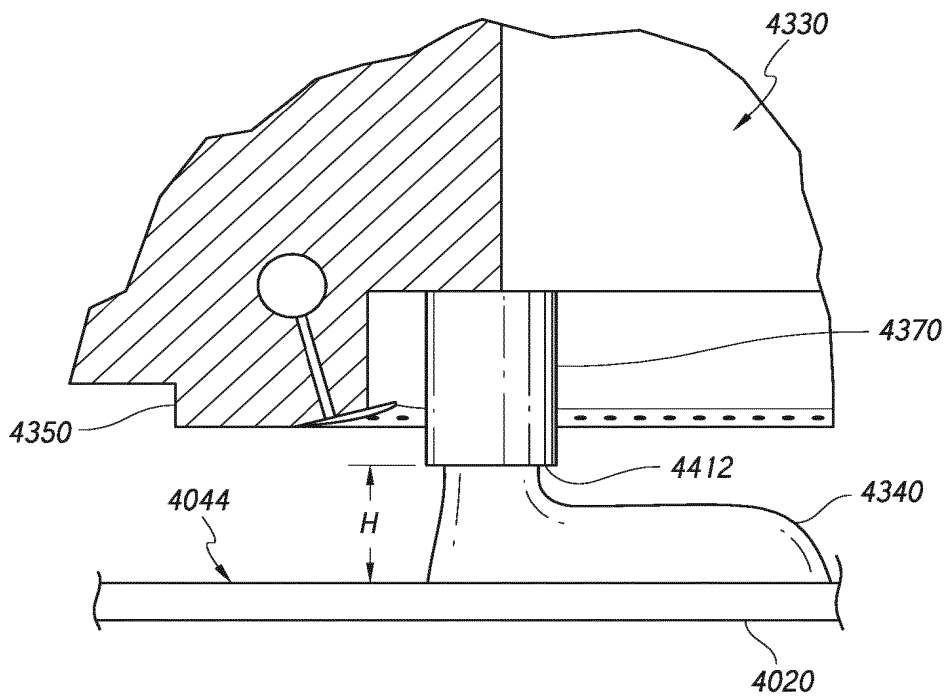


图 63

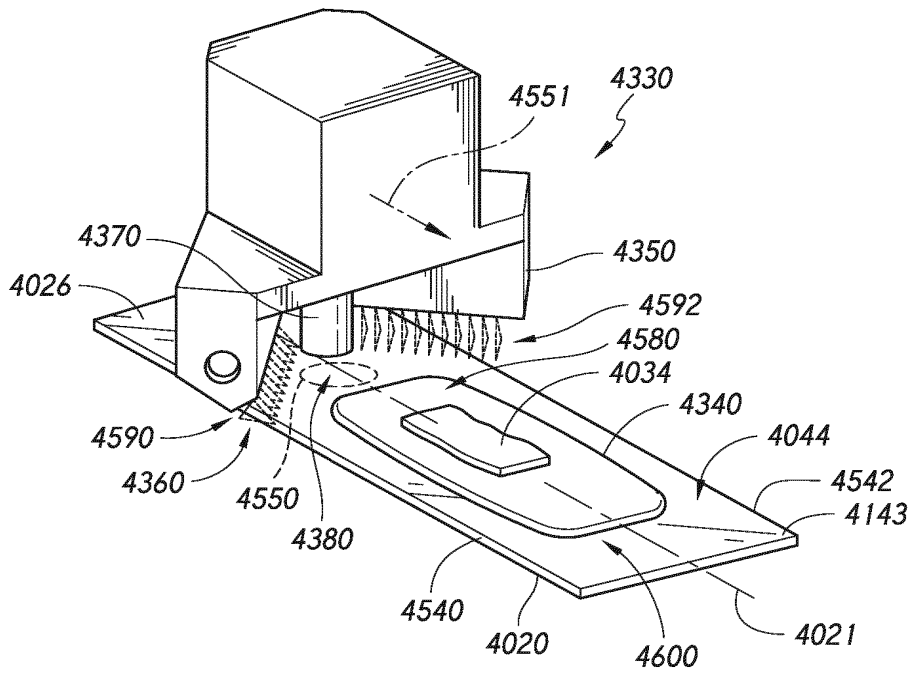


图 64A

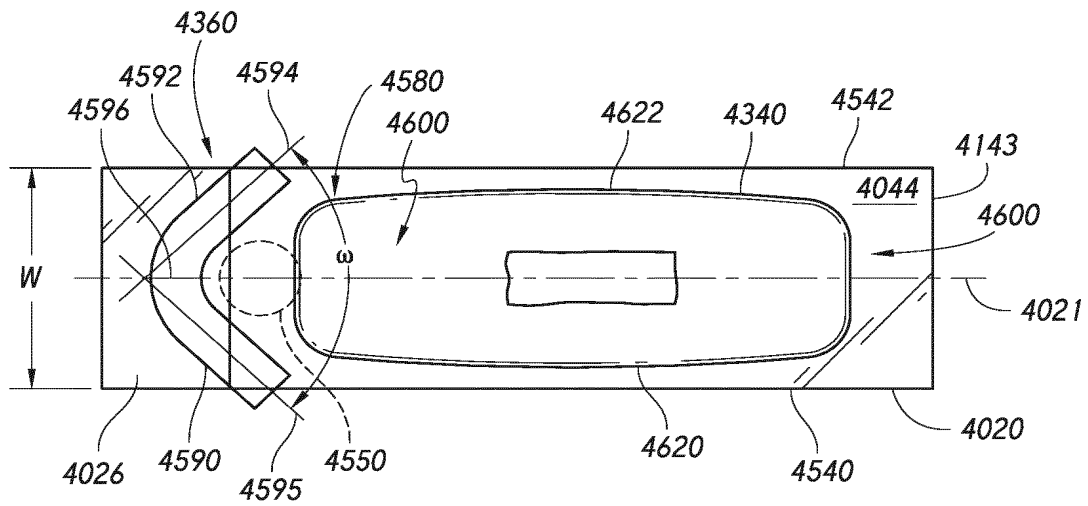


图 64B

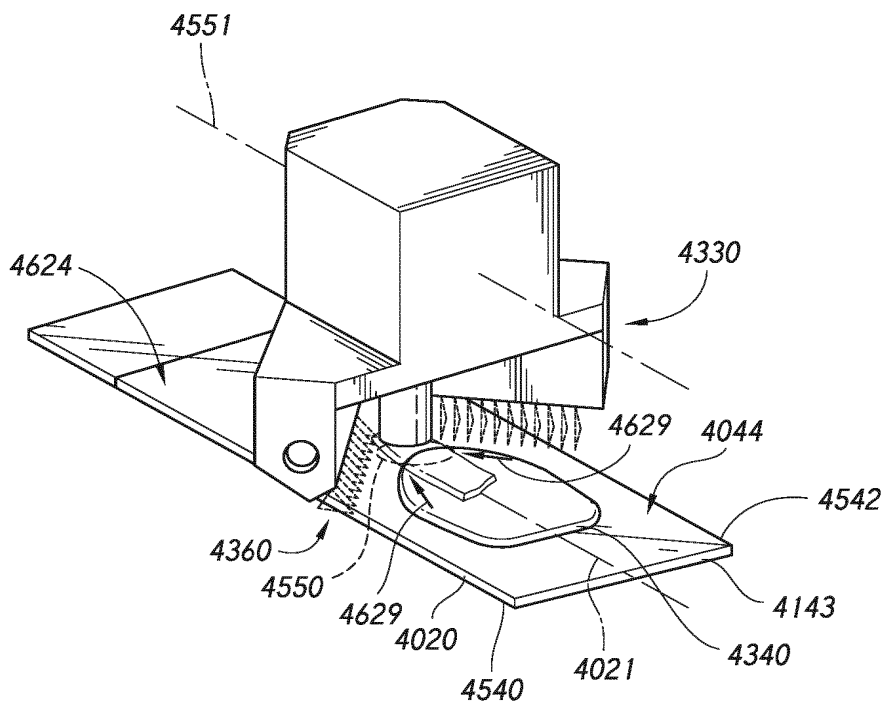


图 65A

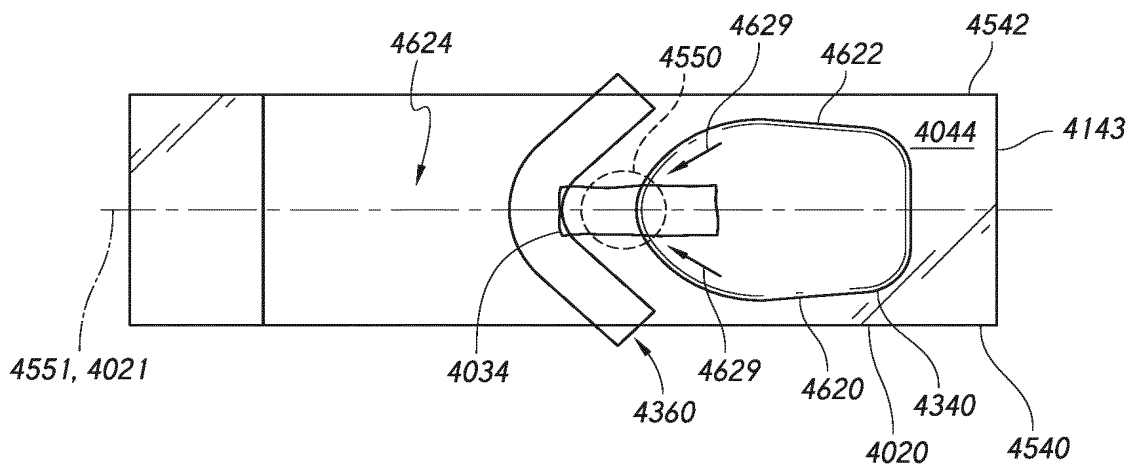


图 65B

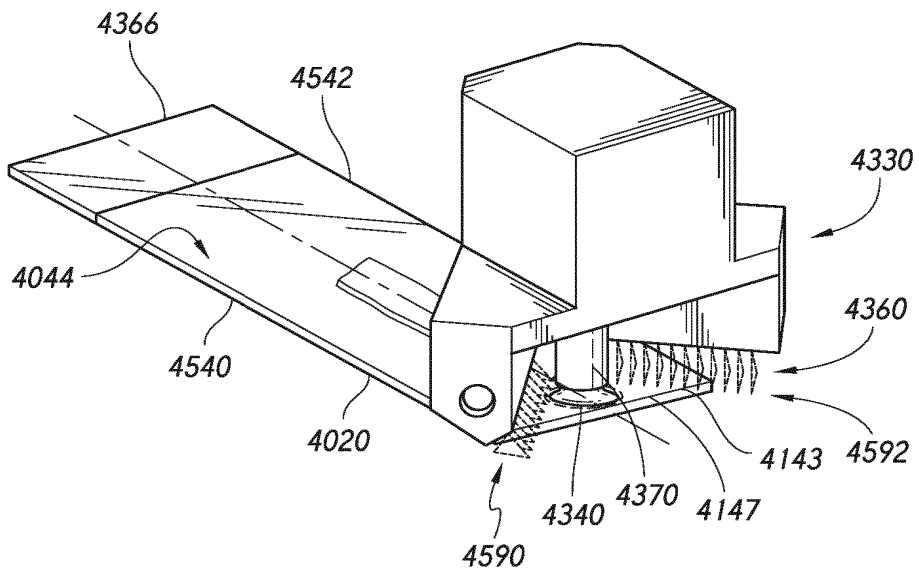


图 66A

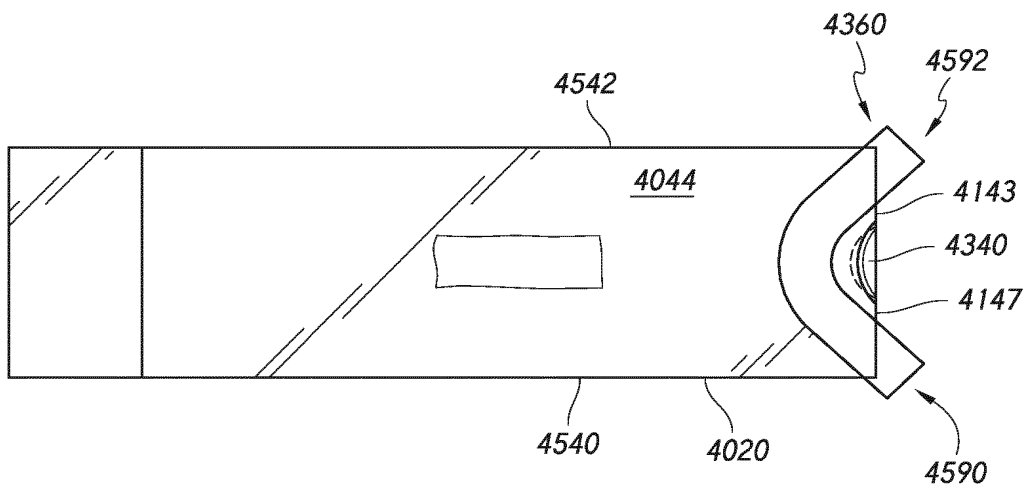


图 66B

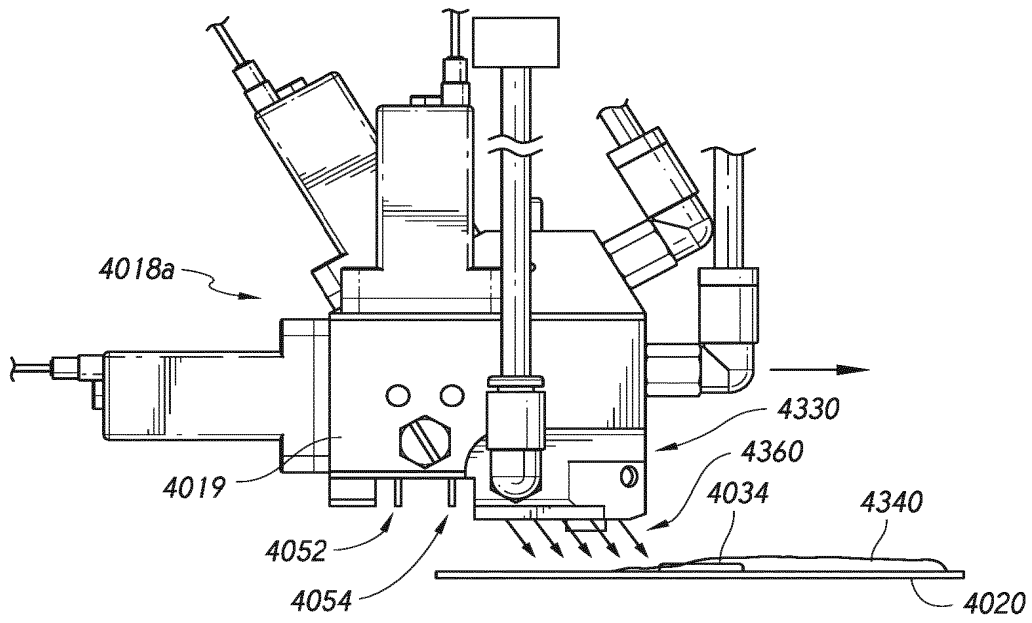


图 67

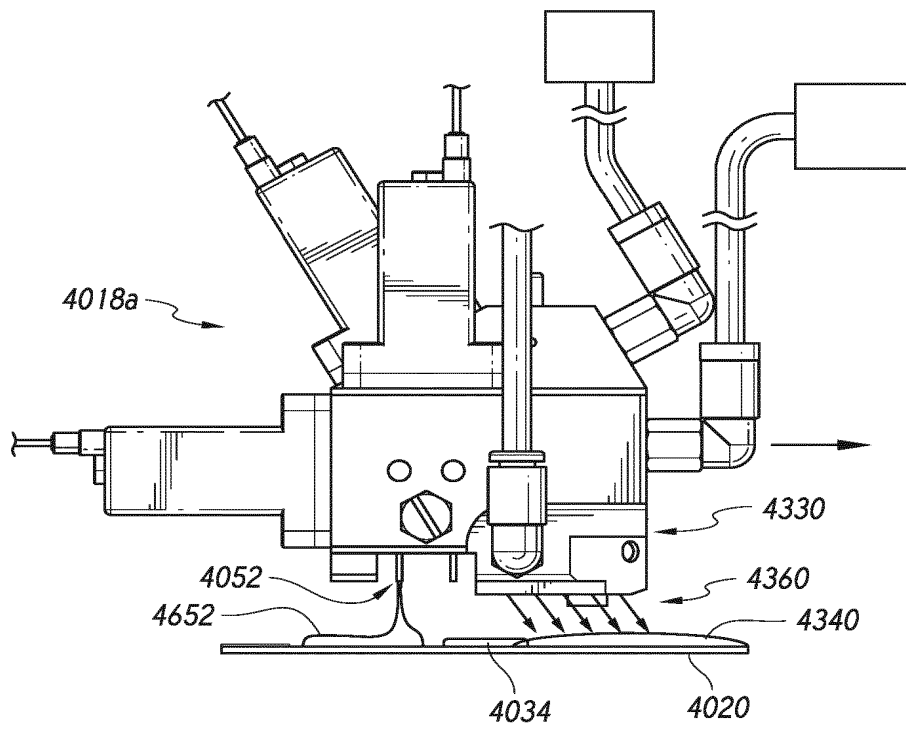


图 68

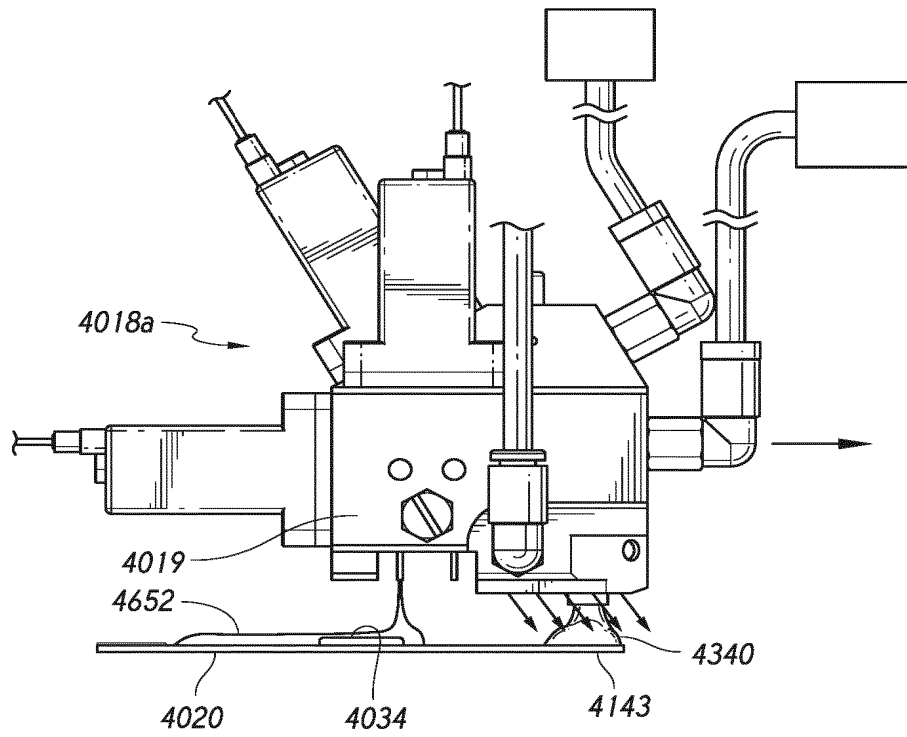


图 69

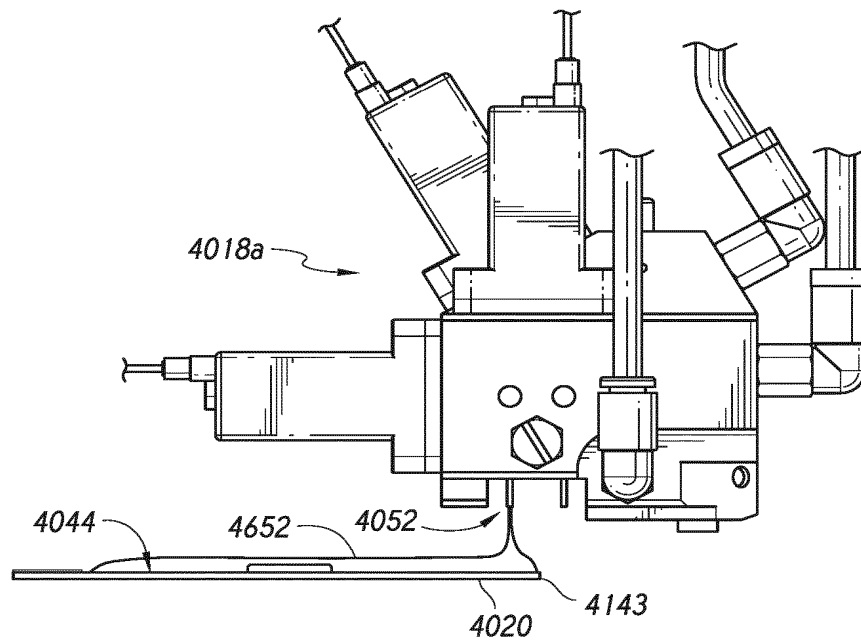


图 70

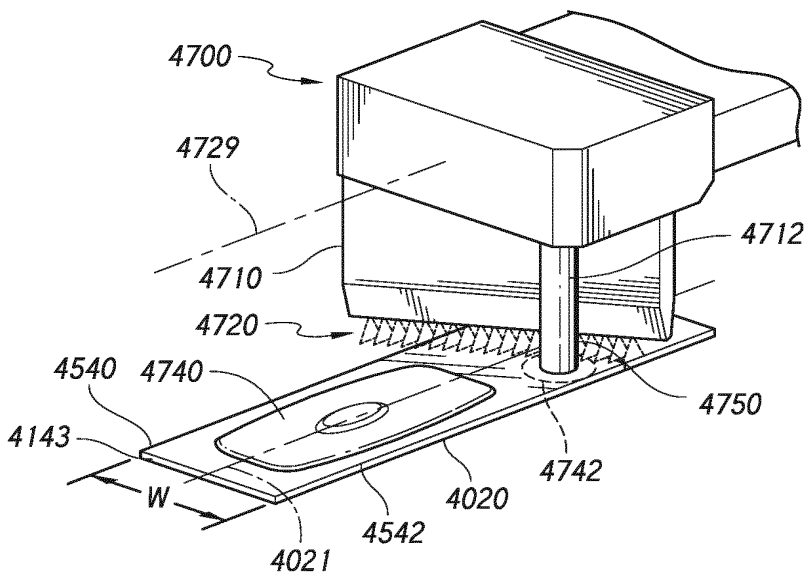


图 71

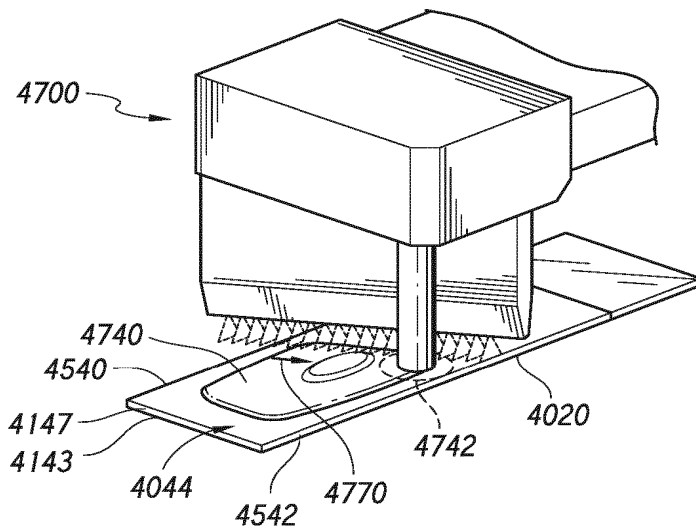


图 72

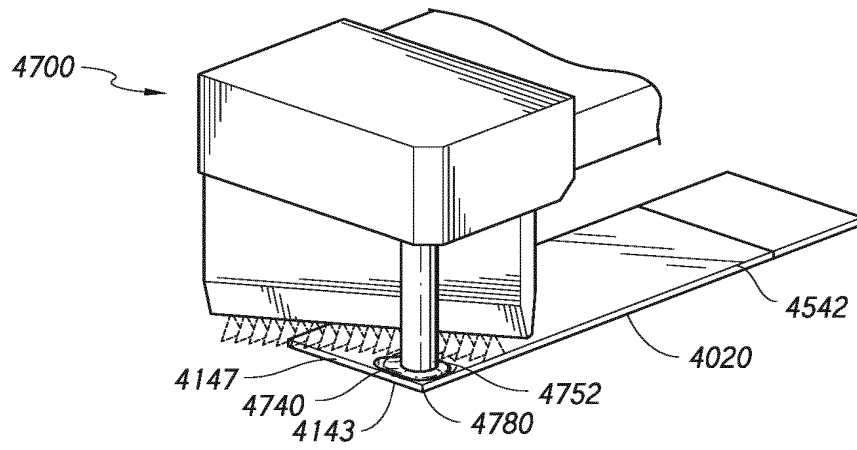


图 73

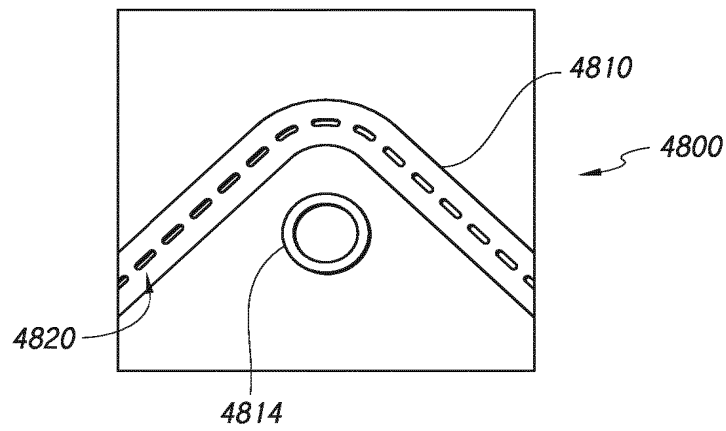


图 74

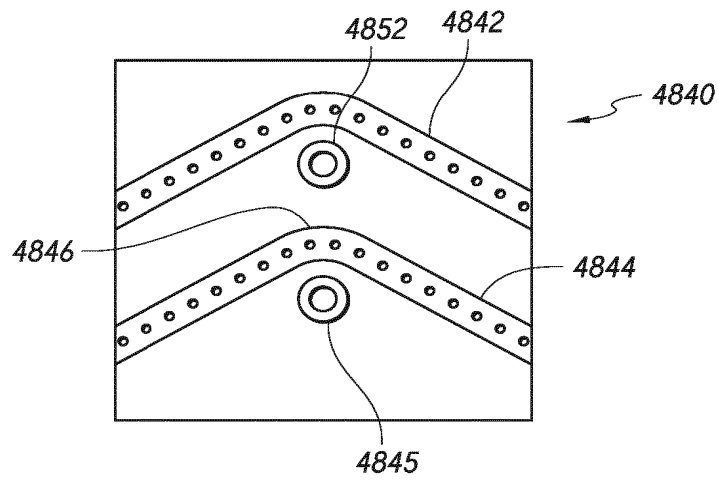


图 75

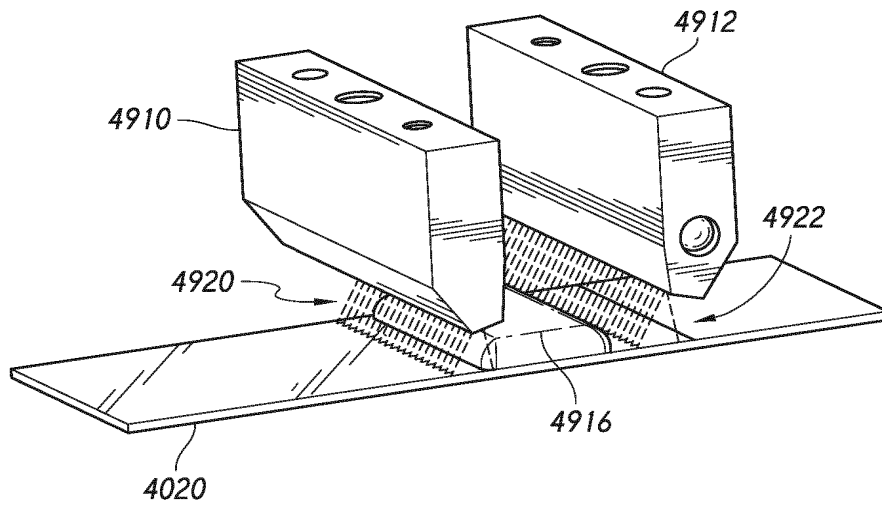


图 76

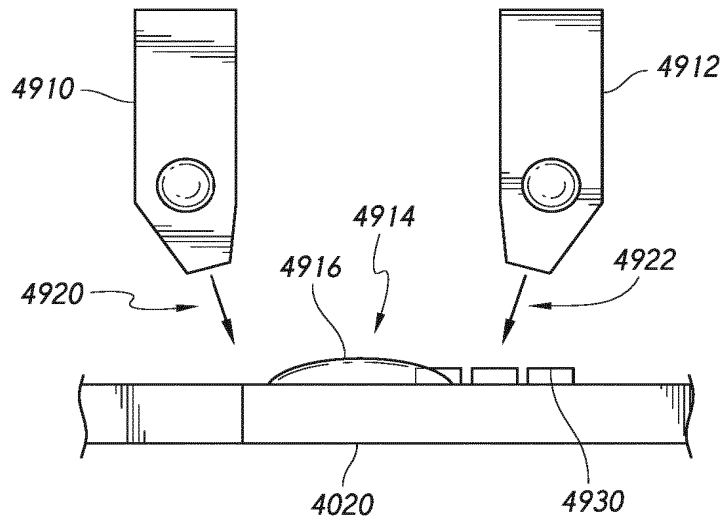


图 77

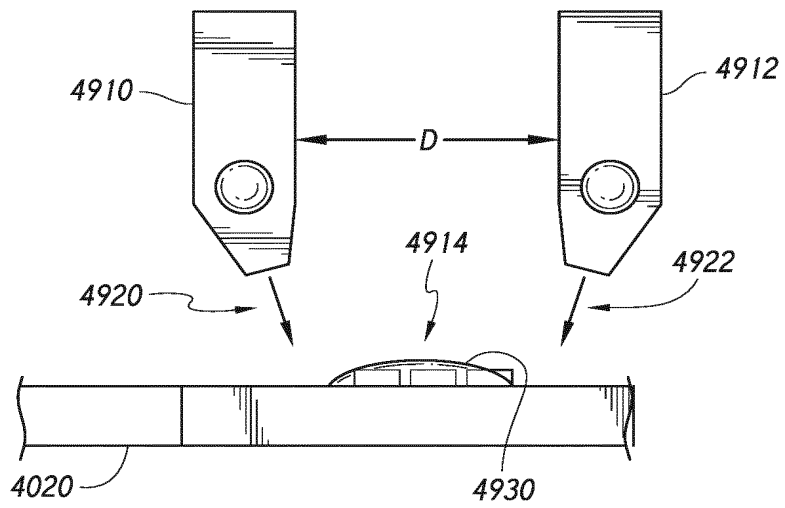


图 78

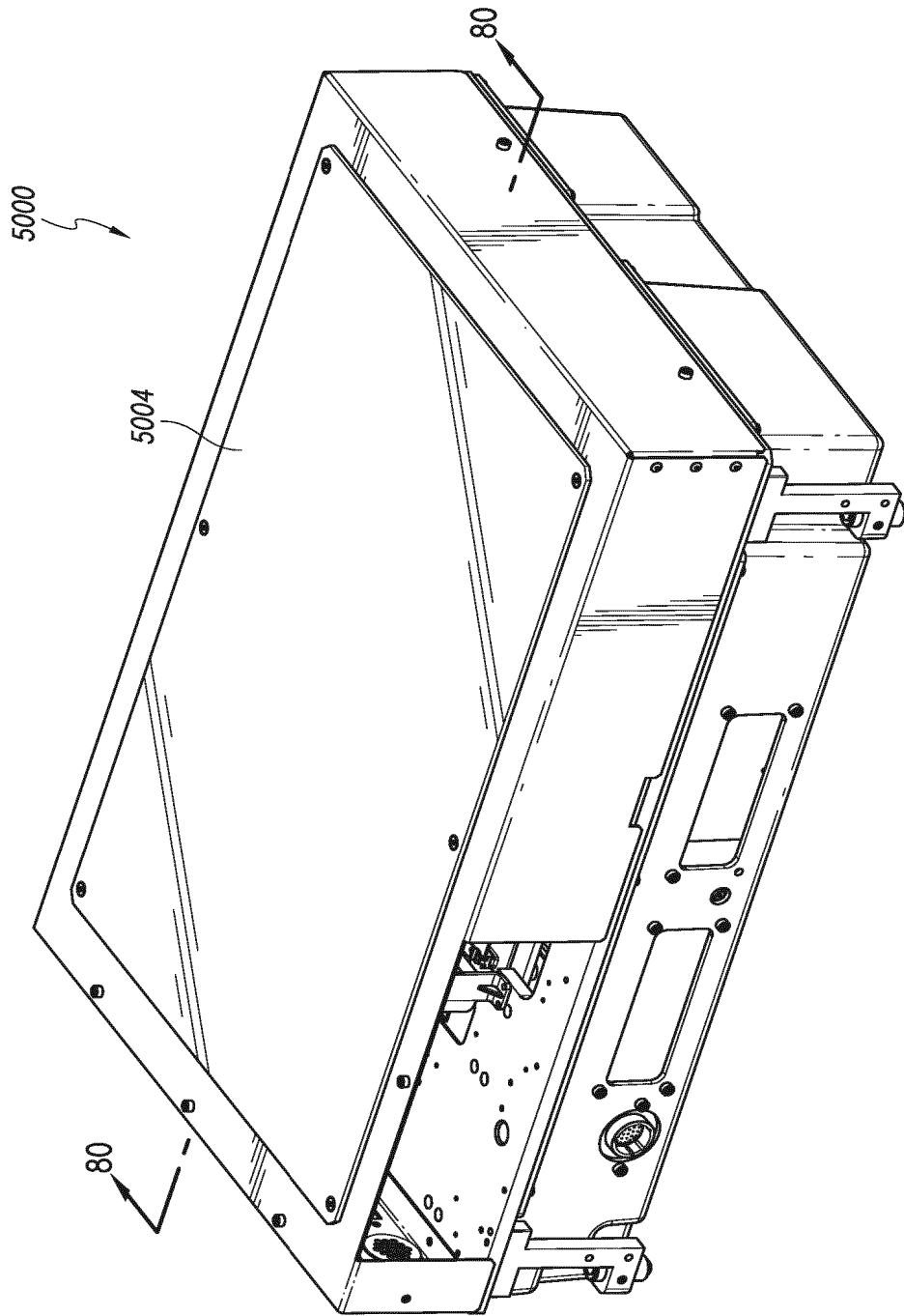


图 79

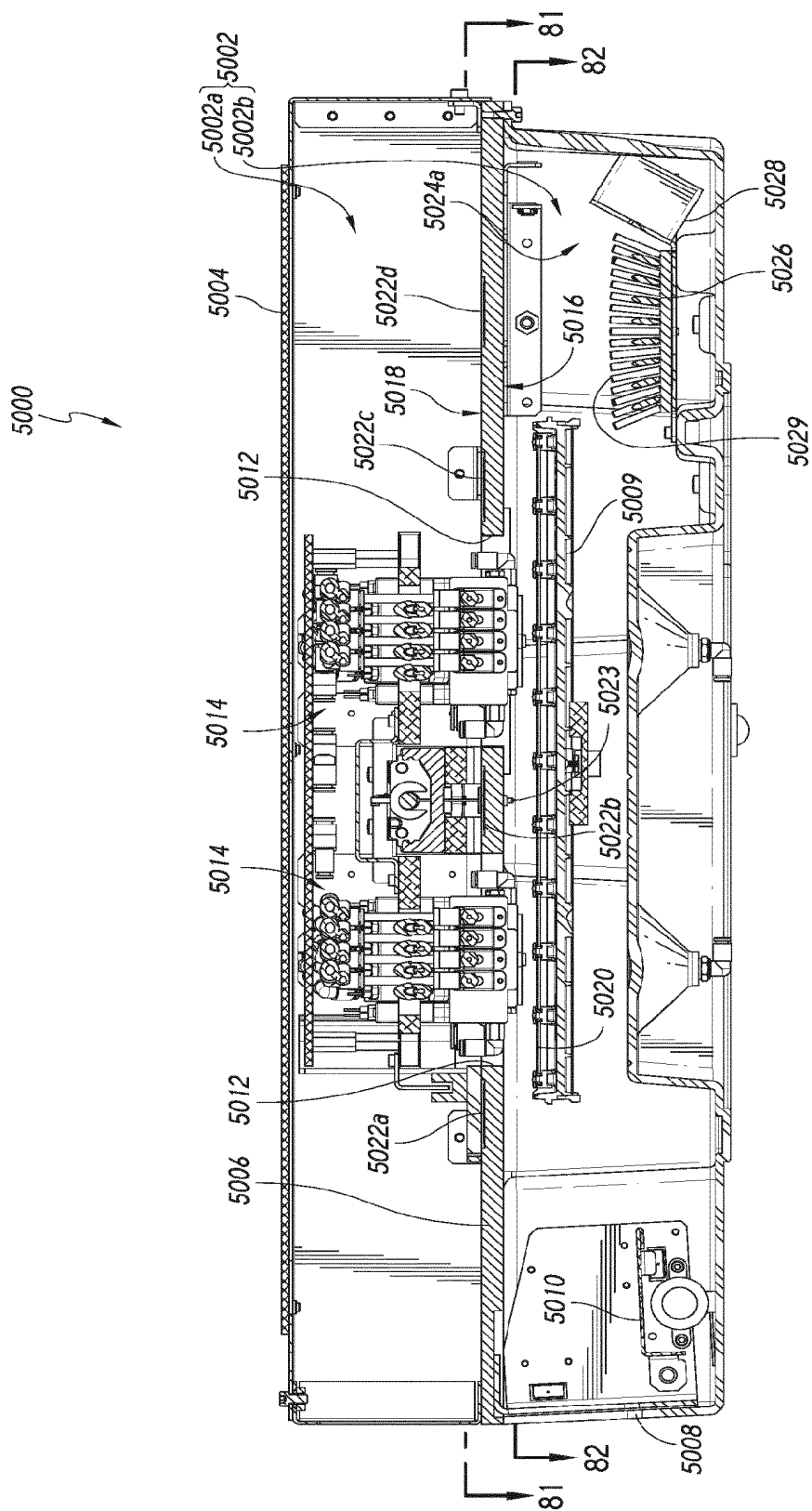


图 80

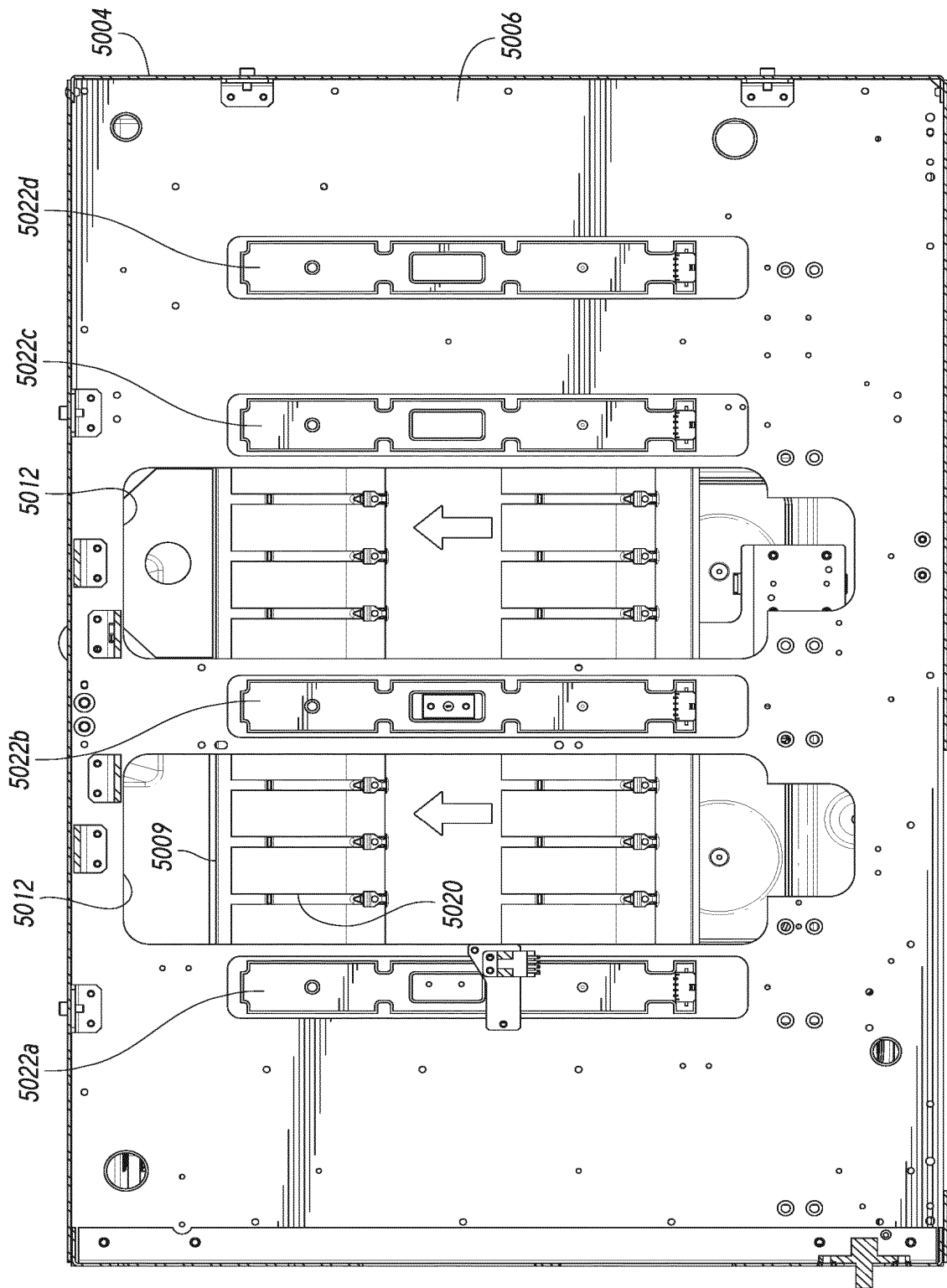


图 81

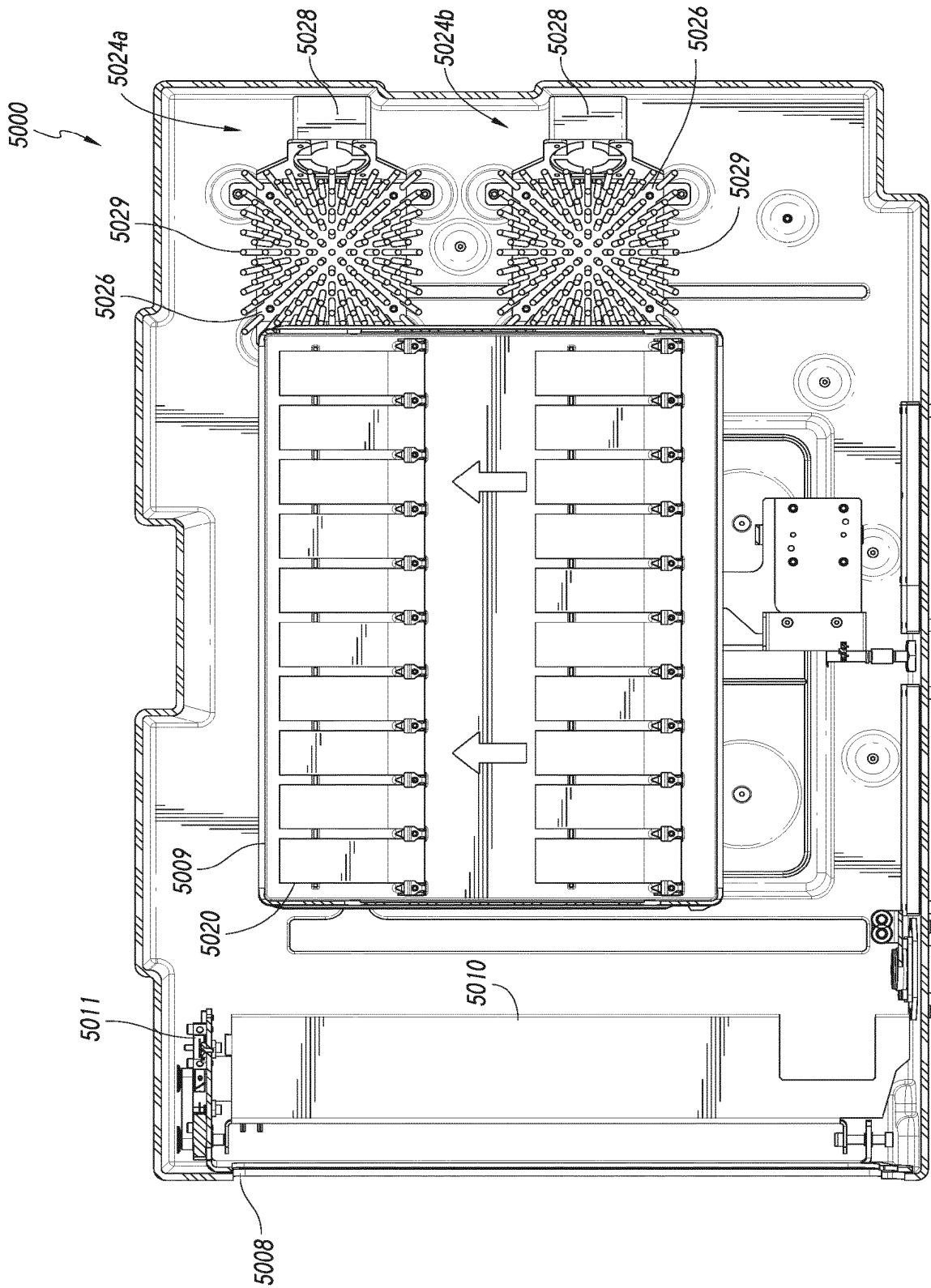


图 82

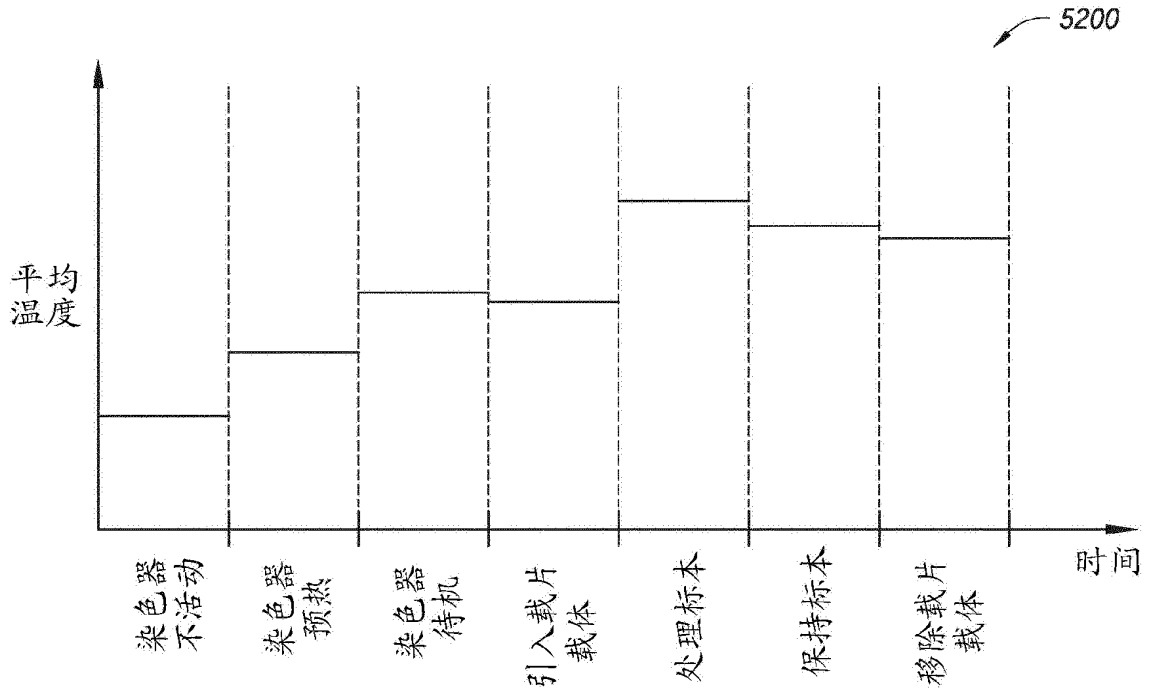


图 84

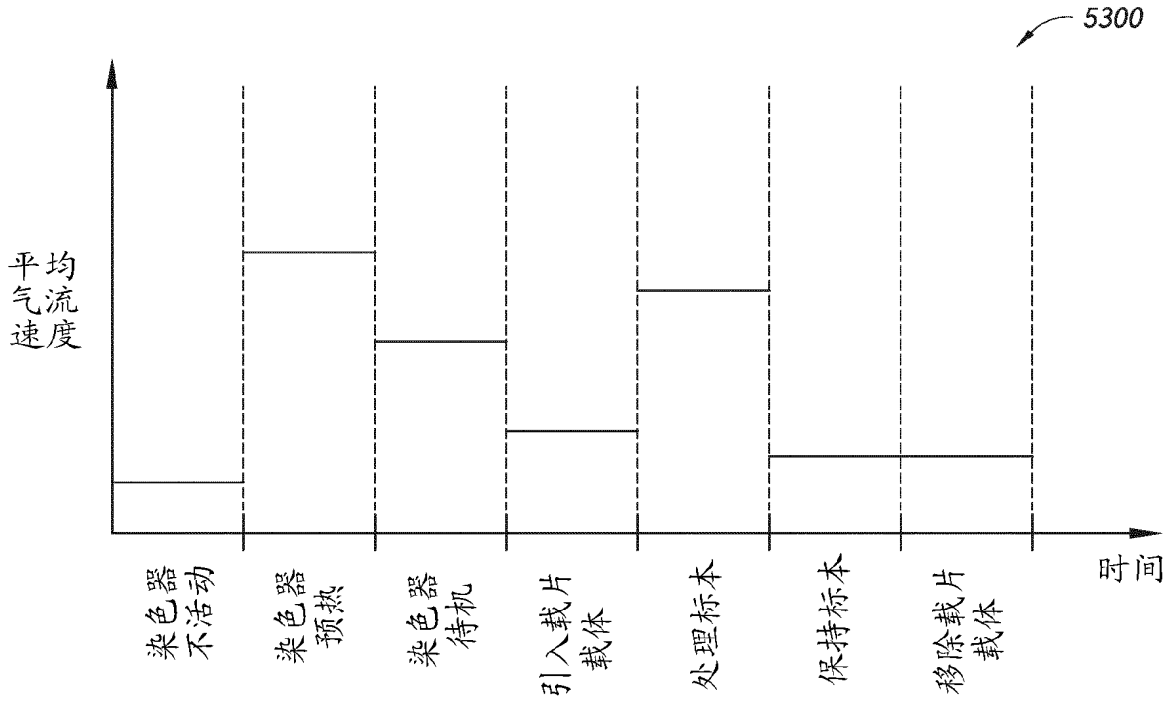


图 85

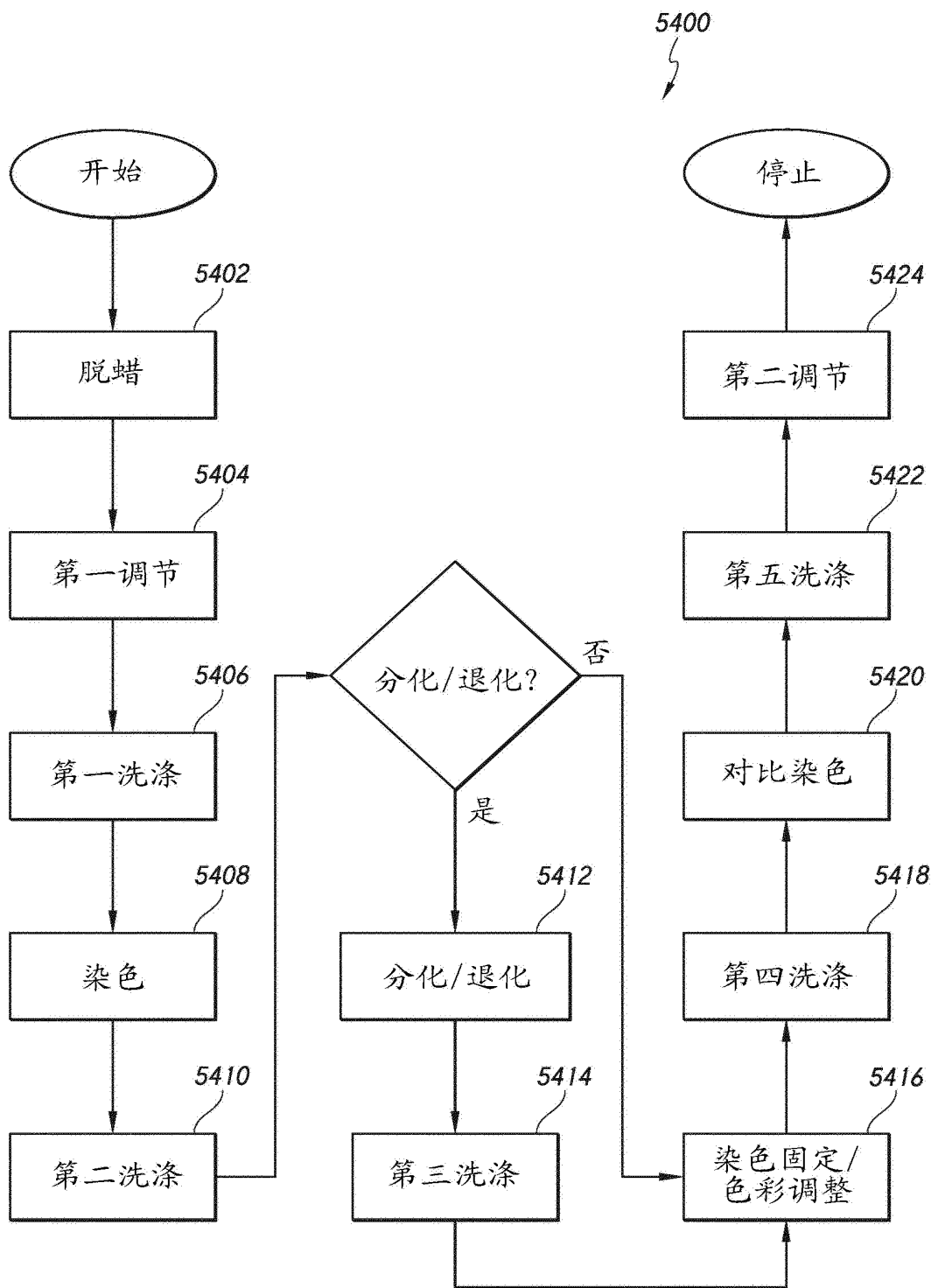


图 86

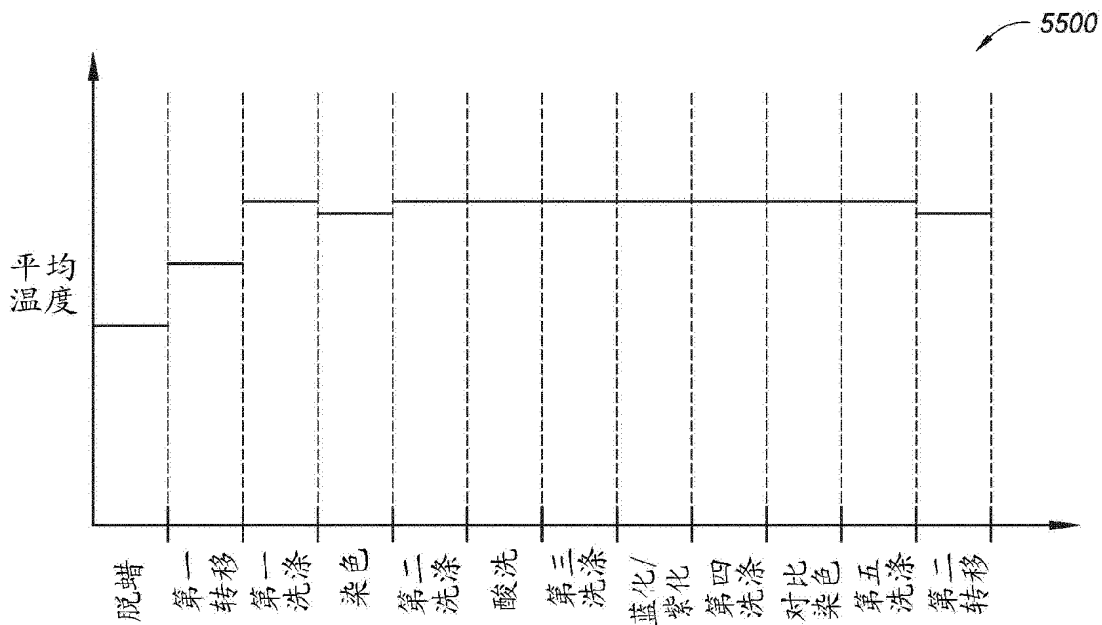


图 87

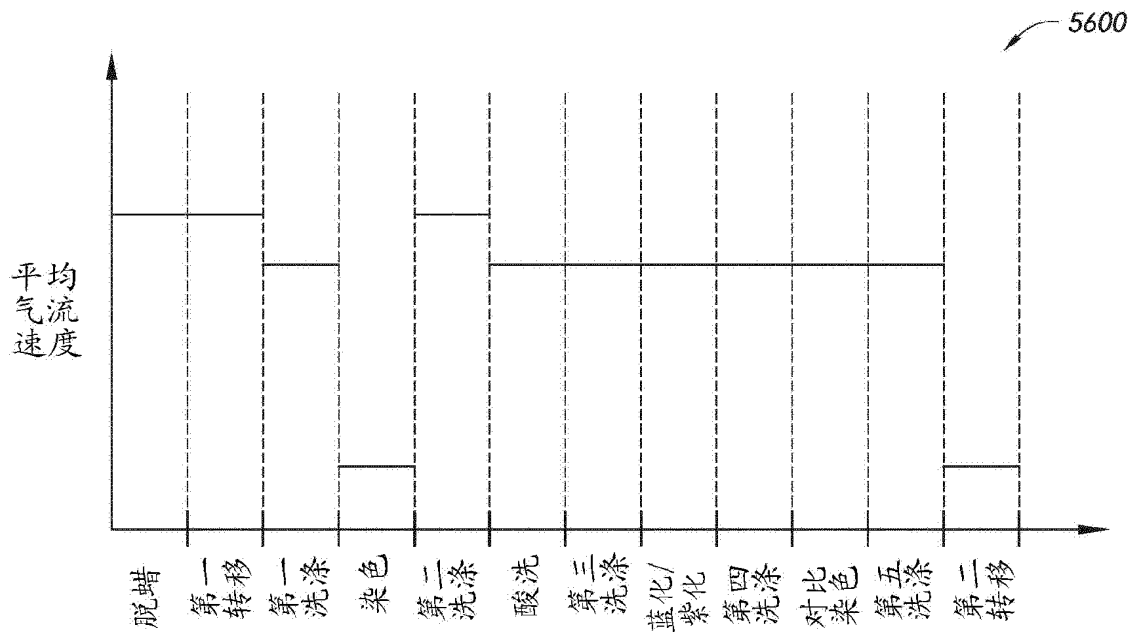


图 88

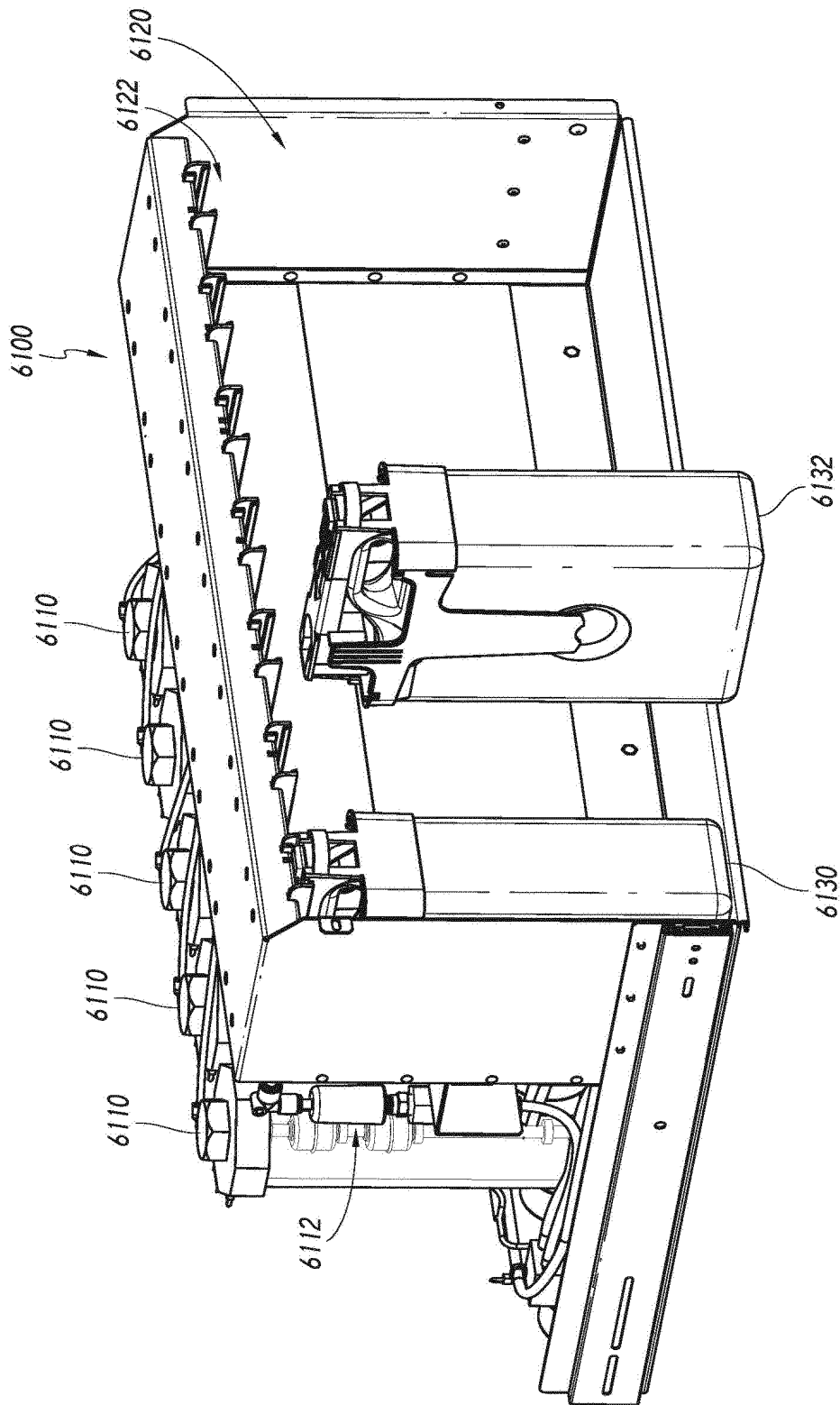


图 89

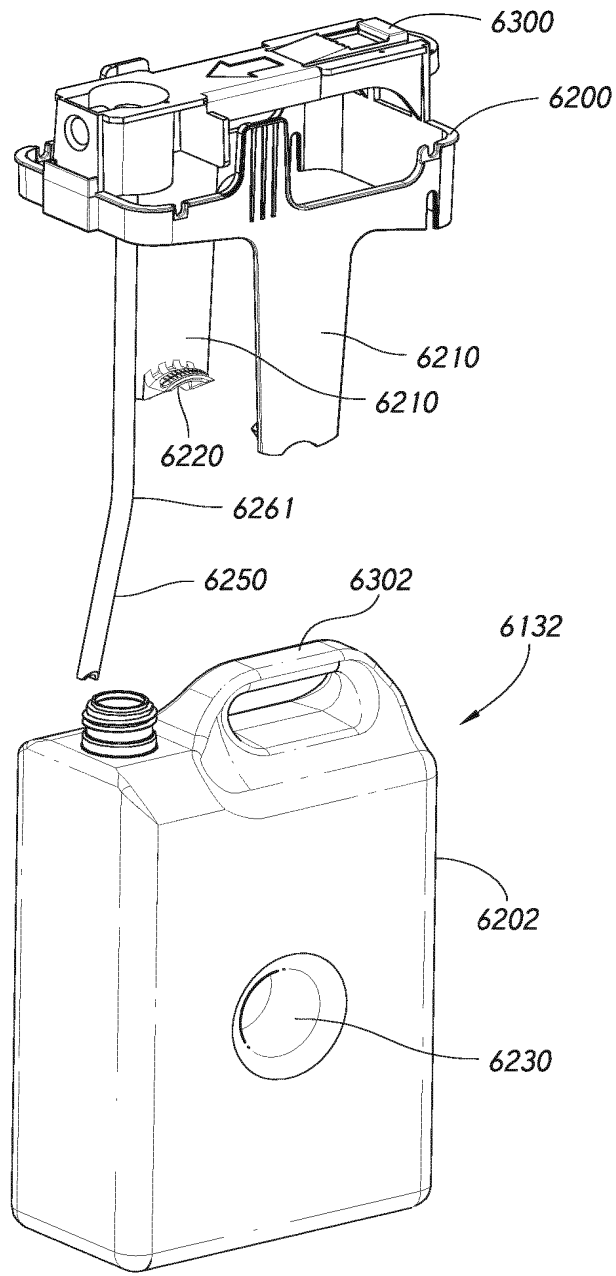


图 90

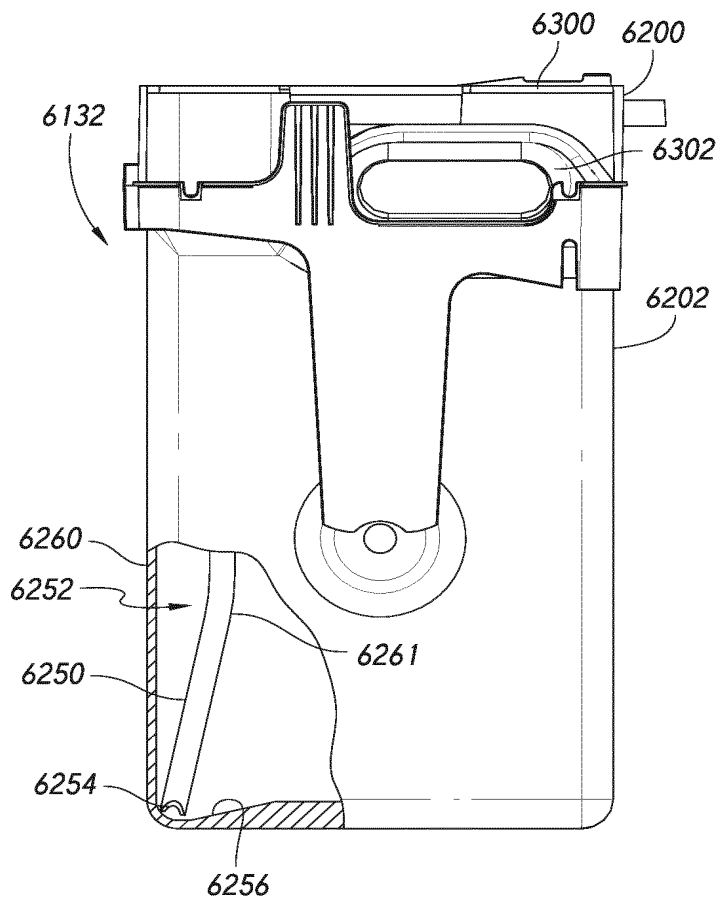


图 91

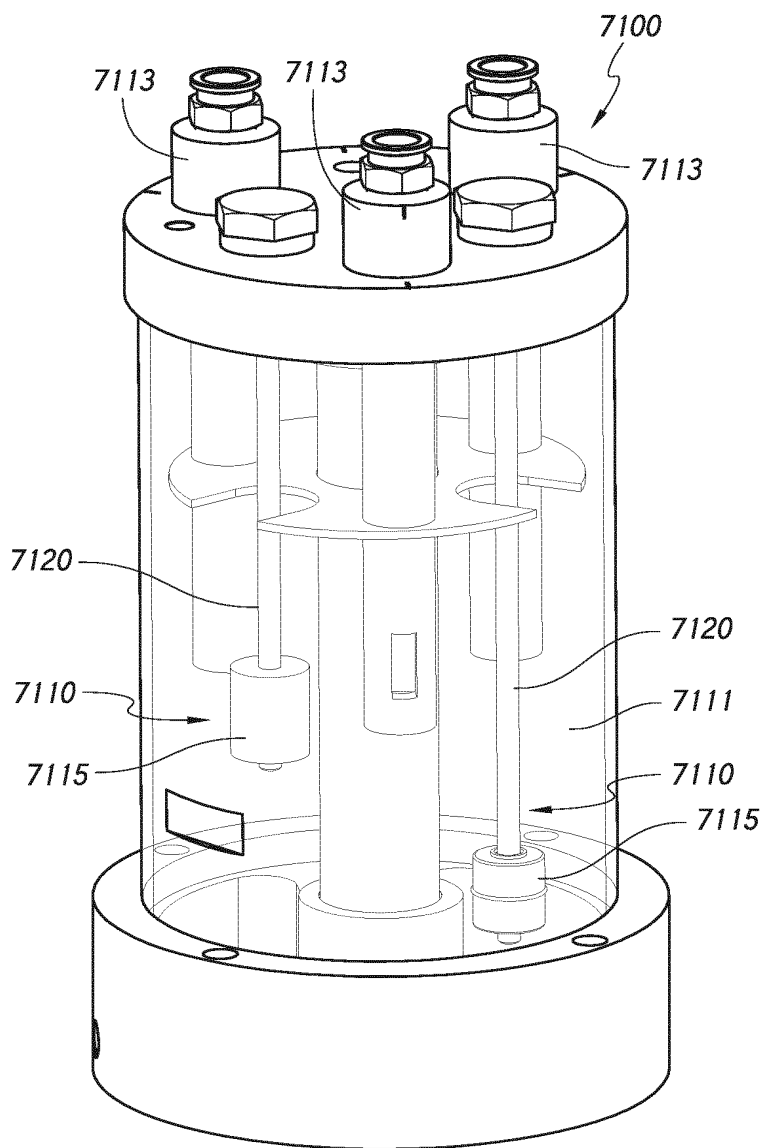


图 92

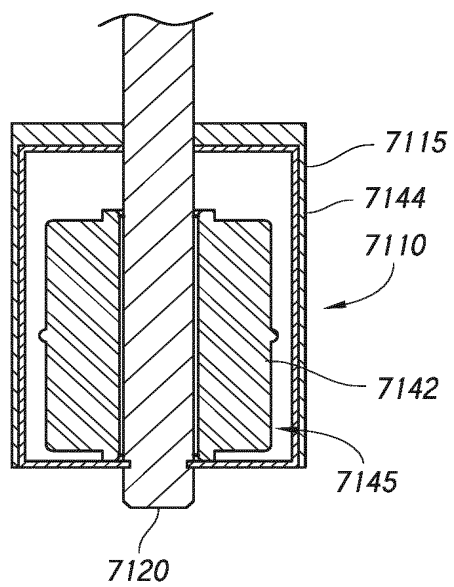


图 93