



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114008437 A

(43) 申请公布日 2022. 02. 01

(21) 申请号 202080045241.1

(22) 申请日 2020.06.15

(30) 优先权数据

19180836.9 2019.06.18 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.12.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2020/066495 2020.06.15

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/254250 EN 2020.12.24

(71) 申请人 XYALL私人有限公司

地址 荷兰埃因霍温

(72) 发明人 A·布拉尔斯 A·H·B·M·科彭

E·J·R·W·蒂森

T·P·A-L·莱姆布雷希茨

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 关丽丽 郑建晖

(51) Int.Cl.

G01N 1/28 (2006.01)

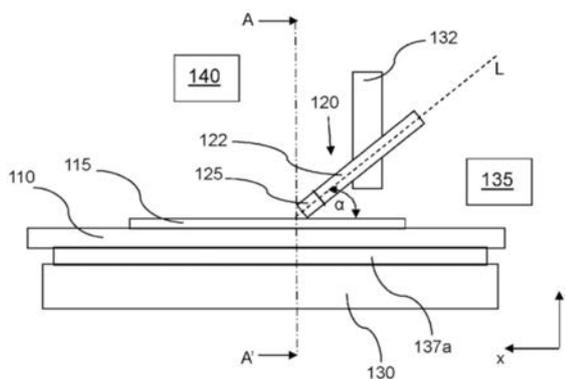
权利要求书2页 说明书8页 附图4页

(54) 发明名称

解剖设备

(57) 摘要

本发明涉及一种包括解剖工具 (120) 的设备 (100), 解剖工具用于从放置于平面基底 (诸如, 载玻片 (115)) 上的组织样本机械地移除生物材料。设备还包括: 平台 (110), 用于支撑载玻片; 定位系统, 被配置为使解剖工具和平台相对于彼此移动且控制它们的相对位置。解剖工具具有纵向轴线L, 且相对于平台以一倾斜角  $\alpha$  布置。工具还包括薄壁刨削头 (125), 薄壁刨削头具有基部, 当使用刨削工具时, 刨削头的底面与载玻片 (115) 接合。刨削头 (125) 还具有相对的侧部, 这些侧部在远离载玻片的方向上从基部延伸, 且至少部分地包围刨削头内的腔, 用于接收当平台和解剖工具之间的相对移动导致刨削头的正面在组织样本中刨削出轨迹时所解剖的生物材料。



1. 一种用于从放置于平面基底 (115) 上的生物样本 (117) 解剖材料的设备 (100、200)，所述设备包括：

- 解剖工具 (120、220)；
- 平台 (110)，所述平台用于支撑所述平面基底；
- 定位系统 (130、132、135、137a)，所述定位系统被配置为使所述解剖工具与所述平台 (110) 相对于彼此移动且控制它们的相对位置，以使得所述解剖工具在其预定区域 (S、X) 中与所述生物样本 (117) 选择性地接合；

其中，所述解剖工具具有纵向轴线 (L)，并且相对于所述平台 (110) 以一倾斜角 ( $\alpha$ ) 布置，并且包括薄壁刨削头 (125、225)，所述薄壁刨削头具有基部 (127a)；

其特征在于，所述定位系统被进一步配置为在使用所述工具时使所述刨削头的底面与所述平面基底 (115) 接触，并且所述刨削头进一步具有相对的侧部 (127b、127c)，所述相对的侧部在远离平面基底的方向上从基部延伸，并且至少部分地包围刨削头内的腔 (128)，用于接收当刨削头 (125、225、325) 与平面基底 (115) 之间的相对移动导致刨削头的正面在生物样本 (117) 中切割出轨迹 (118a、118b) 时所解剖的生物材料。

2. 根据权利要求1所述的设备，其中所述定位系统包括用于改变施加在所述刨削头 (125、225、325) 上的向下的力的装置，且所述装置被配置为在解剖过程中控制所述刨削头与所述平面基底 (115) 之间的接触压力。

3. 根据权利要求1或2所述的设备，其中所述刨削头 (125、225) 的至少所述基部 (127a) 的外部周界和所述相对的侧部 (127b、127c) 相对于所述纵向轴线 (L) 在周缘方向上是弯曲的。

4. 根据权利要求3所述的设备，其中所述刨削头是由薄壁管形成的。

5. 根据任一前述权利要求所述的设备，其中所述设备被配置为在解剖过程中使得能够改变在所述生物样本 (117) 中所切割的所述轨迹 (118a、118b) 的宽度。

6. 根据权利要求5所述的设备，其中所述定位系统被配置为：

- 所述刨削头 (325) 和所述平台 (110) 在平移方向 (T) 上相对于彼此能移动；
- 所述刨削头相对于所述平移方向 (T) 的角度取向围绕正交于所述平台的旋转轴线能调整；以及

• 能够通过从0度的角度与 $0 < \theta < 90$ 度的角度之间调整所述刨削头的角度取向来改变轨迹的宽度，在所述0度的角度中，所述解剖工具的所述纵向轴线 (L) 平行于所述平移方向 (T)。

7. 根据从属于权利要求3的权利要求5所述的设备，其中所述设备被配置为使得能够改变所述刨削头的所述基部 (127a) 的曲率，从而改变所述轨迹的宽度。

8. 根据权利要求7所述的设备，其中所述刨削头 (125、225) 的第一部分具有第一曲率半径 $r_1$ ，且其中所述刨削头的至少一个另一部分具有不同于所述第一曲率半径的第二曲率半径 $r_2$ ，且其中所述解剖工具 (120、220) 被安装至所述设备，以便围绕所述纵向轴线 (L) 旋转，并且所述定位系统包括用于调整所述刨削头 (125、225) 的角度位置的装置 (137b)，以便所述第一部分或所述至少一个另一部分能够用作所述刨削头的所述基部 (127a)。

9. 根据从属于权利要求2的权利要求7所述的设备，其中：

- 所述刨削头 (125) 是柔性的；以及
- 所述定位系统被配置为控制所述刨削头与所述平面基底 (115) 之间所施加的接触压

力,以使得柔性的刨削头变形,从而所述基部(127a)和所述相对的侧部(127b、127c)的所述曲率半径能够改变。

10.根据任一前述权利要求所述的设备,其中所述解剖工具(120、220)的所述纵向轴线(L)与所述平台(110)之间的所述倾斜角( $\alpha$ )优选地在30度和60度之间。

11.根据任一前述权利要求所述的设备,其中所述解剖工具(120、220)能枢转地安装至所述设备,用于实现所述倾斜角( $\alpha$ )的调整。

12.根据任一前述权利要求所述的设备,进一步包括成像系统(140),所述成像系统用于获得所述生物样本的图像,并且识别含有待被测试的生物材料的感兴趣区(S)与含有非待被测试的材料无用区(X)之间的边界。

13.根据从属于权利要求5所述的权利要求12所述的设备,其中所述定位系统被配置为控制:

- 所述平台(110)和所述解剖工具(120、220)的相对位置;以及
- 在样本中所切割的轨迹(18a、18b)的宽度;

基于所述成像系统(140)所识别的所述边界,从而使所述解剖工具在所述生物样本(117)中刨削出若干相邻的轨迹。

14.根据任一前述权利要求所述的设备,进一步包括与所述刨削头(125、225、325)连接的抽吸装置(160)。

15.根据任一前述权利要求所述的设备,进一步包括空气电离器,用于在解剖过程中调节刨削头(125、225、325)周围所流动的空气,以减少任何静电荷的积聚。

## 解剖设备

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于从放置于平面基底上的生物样本自动解剖材料的设备。

### 背景技术

[0002] US 2016/0131559公开了一种用于从生物样本中的感兴趣区(ROI)分离材料的方法和装置。将设有成形孔的盖板施加至样本,使得孔提供对ROI的通道且使得样本的其余部分被遮蔽。然后应用诸如细胞溶解之类的提取程序来从未被遮蔽的ROI移除样本材料。

[0003] WO 2012/102779中公开了用于从生物样本提取材料的装置的另一示例。该装置包括提取工具,该提取工具具有:旋转的切割尖端,用于破坏样本区域的材料;以及,液体分配端口和液体抽吸端口,位于靠近切割尖端的位置。该装置被配置为在切割尖端处分配液体,并且经由抽吸端口将所破坏的材料以及所分配的液体抽吸到提取装置内。

[0004] 在限定用于生物材料的自动解剖的设备方面仍有改进的余地,该设备结构简单,能够有效且可靠地移除材料,使得交叉污染最小化。

### 发明内容

[0005] 本发明隶属于权利要求1所限定的设备,由此从属权利要求规定了可选的、附加的特征。

[0006] 具体而言,本发明的设备包括解剖工具,用于从放置于平面基底(诸如,载玻片)上的组织样本或生物样本机械地移除生物材料。该设备进一步包括:平台,用于支撑载玻片或任何其他基底;以及,定位系统,被配置为使解剖工具和平台相对于彼此移动并且控制它们的相对位置,使得解剖工具在预定区域中与样本选择性地接合。

[0007] 该解剖工具具有纵向轴线,并且相对于平台以一倾斜角度布置。该工具进一步包括薄壁刨削(gouging)头,该薄壁刨削头具有基部,当使用该刨削工具时,该薄壁刨削头的底面(underside)与平面基底接合。该刨削头还具有相对的侧部,这些侧部在远离平面基底的方向上从基部延伸,并且至少部分地包围刨削头内的腔,用于接收当刨削头与平面基底之间的相对移动导致刨削头的正面在生物样本中切割出轨迹时所解剖的生物材料。

[0008] 在最基本的形式中,刨削头类似于铲子,并且可以具有基本平坦的基部以及直立的侧部。当基部的底面与平面基底(载玻片)接触时,相对运动使刨削头的正面与生物样本接触,导致组织样本的材料被刮掉/刨削掉。在刨削区中,直立的侧部的一部分还与生物样本接触,并且提供切割功能,通过防止生物材料的剥落或防止其翻转来提高材料移除的可靠性。该直立的侧部还有助于将刨削出的材料导入刨削头的腔内。

[0009] 在其他实施方案中,刨削头的基部和侧部相对于解剖工具的纵向轴线在周缘方向上具有曲面。例如,刨削头可由薄壁管形成。

[0010] 解剖工具具有主体部,该主体部的形状基本上是管状的。刨削头可以与解剖工具的主体一体形成,或者可以是附接至主体部一端的分立部分。在一个实施例中,刨削头由附接至主体部的金属箔制成的环(collar)形成。金属箔可以具有30至60微米之间的厚度。

[0011] 刨削头的基部的底面与放置生物样本的平面基底接触。优选地,设备配备有用于改变施加在刨削头上的向下的力的装置,使得在解剖过程中可以控制头与平面基底之间的接触压力。这在优化切割性能方面是有益的。

[0012] 在一个实施方案中,定位系统包括用于调整刨削头相对于平台的竖向位置的装置。例如,解剖工具可以被安装至机动化线性致动器,由此定位系统的控制器被配置为调整工具的竖向位置,从而改变刨削头与平面基底之间所施加的接触压力。

[0013] 在本发明的进一步发展中,解剖设备被配置为使得能够在解剖过程中改变在生物样本中所切割的轨迹的宽度。通过在精度不重要的样本的区域中实现选择相对大的宽度用于相对较大的材料移除,提高了设备的效率。在靠近生物样本中感兴趣区的边界、需要更大的精度处,可以选择较窄的宽度。

[0014] 定位系统适当地包括平移工作台(stage),用于在线性平移方向T上相对于平台来移动刨削头。当解剖工具的纵向轴线平行于平移方向时,刨削头的正面与组织样本接触时具有最大宽度,并且刨削区处于最宽。该宽度可以通过定位刨削头以使得纵向轴线相对于平移方向成一角度来减小。

[0015] 在进一步发展的一个实施方案中,解剖工具被安装至设备,以便围绕正交于平台的轴线旋转,使得刨削头能够在0度的角度(其中纵向轴线平行于平移方向)和 $\theta < 90$ 度的角度之间进行角度调整。宽度的减小与角度取向的增大成比例。

[0016] 定位系统可以配备有手动调整装置,用于调整刨削头相对于平移方向的角度取向,或者配备有通过定位系统控制器所控制的机动化角度调整装置。因此,定位系统可以用一种算法进行编程,该算法依赖于待被解剖的区域的形状来控制轨迹的宽度。

[0017] 在替代实施方案中,其中刨削头的至少基部的外部周界以及相对的侧部相对于纵向轴线在周缘方向上是弯曲的,轨迹的宽度是通过改变至少基部的曲率来控制的。

[0018] 在一个实施例中,刨削头是柔性的。它可以由诸如上面所描述的金属箔制成的环形成。该设备配备有用于改变施加在柔性的刨削头上的向下的力的装置,以使得能够实现基部的受控变形。增大基部与平面基底之间的接触压力使基部的曲率变平,这使得能够改变刨削区的宽度以及相应的轨迹的宽度。

[0019] 在另一实施例中,该设备被配置为通过使用一种刨削头来调整刨削区的宽度,该刨削头在其外部周界处具有不同的曲率。刨削头具有第一曲率半径 $r_1$ 的第一部分,并且具有不同于第一曲率半径的第二曲率半径 $r_2$ 的至少一个另一部分。在一个实施例中,刨削头具有椭圆形横截面。在另一实施例中,刨削头具有蛋形横截面。

[0020] 适当地,解剖工具被安装至设备,以便围绕纵向轴线旋转,并且定位系统包括用于调整刨削头的角度位置的装置,以便刨削头的第一部分(曲率半径为 $r_1$ )或至少一个另一部分可以用作刨削头的基部。例如,在椭圆形形状的情况下,与椭圆的较宽的部分形成基部相比,椭圆的窄部分将在组织样本中刨削出较窄的轨迹。定位系统的控制器可以被编程,以便在移除靠近待被诊断的组织样本的材料与非待被诊断的材料之间的边界材料时,刨削头被旋转至产生窄刨削区的位置,用于优化精度。在远离边界的其他区域中,控制器可被配置为将刨削头旋转至较宽的刨削区的位置,使得材料解剖过程的速度和效率得以优化。

[0021] 适当地,该定位系统包括机动化致动器,用于在横向X和Y方向上的相对运动,并且优选地还用于在竖向方向Z上的相对运动。在一些实施方案中,定位系统进一步包括旋转工

作台,用于围绕垂直于平面基底的旋转轴线来调整平台(以及生物样本)相对于刨削头的位置。致动器可被联接至平台,用于相对于解剖工具来移动生物样本,和/或致动器可被联接至解剖工具,用于相对于样本来移动刨削头。

[0022] 如所提及的,解剖工具相对于平台以一倾斜角布置。接合的角度可以在30和60度之间,但是依赖于被解剖的生物样本的性质,其他角度可能是可期望的。

[0023] 在进一步的发展中,解剖工具可枢转地安装至设备,以实现接合角度的调整。该设备可以配备有手动调整装置,或配备有通过定位系统控制器所控制的机动化角度调整装置。

[0024] 适当地,该设备包括成像系统,用于获得生物样本的图像。适当地,成像系统被配置为识别含有待被测试的生物材料的感兴趣区与含有非待被测试的材料的无用区(unwanted area)之间的边界。换言之,成像系统识别待被解剖的区域的形状。在一些实施例中,生物样本是经染色的组织样本,成像系统简单地辨别经染色的区域。在其他实施例中,成像系统可以用软件编程,以处理所捕获的组织样本的图像,并且基于例如细胞结构来识别感兴趣区。该系统还可以被配置为通过比较所捕获的图像与已由病理学家所标记的参考图像来识别待被解剖的区域的形状。成像系统还可以被配置为在解剖之后来捕获图像。

[0025] 适当地,定位系统被配置为基于成像系统所识别的边界来控制平台与解剖工具的相对位置。解剖过程可能包括使解剖工具在组织样本中刨削出若干相邻的轨迹,以从感兴趣区移除并且收集材料,或从无用区移除并且收集材料从而将待被测试的材料留在载玻片上。

[0026] 有利地,在设备被配置为使得刨削区的宽度能够变化的实施方案中,定位系统被进一步配置为基于成像系统所识别的待被解剖的区域的形状来控制刨削区的宽度。

[0027] 在生物样本中所刨削的轨迹可以遵循直线路径、曲线路径或这二者的混合路径,直至所有或大体上所有的刨削出的材料都已经从载玻片上解剖出来。

[0028] 在解剖过程之前,生物材料从平面基底被刨削并且被收集在解剖工具内,可能有利的是,将感兴趣区中的材料与无用区中的材料进行物理分离,同时所有组织仍被附接至平面基底。在进一步的发展中,本发明的设备包括用于组织材料的自动分离/刻痕(scoring)的装置。定位系统之后被适当地配置为控制平台与装置的相对位置,从而沿着成像系统所识别的边界产生分离或刻痕。在一个实施例中,该装置包括刀或者滚刀。在另一实施例中,该装置包括激光束,该激光束可以被导向所识别的边界处。

[0029] 该设备还可以被配置为使得刨削头用于将感兴趣区中的材料与无用区中的材料分离。解剖过程的第一步可以包括控制平台与解剖工具的相对移动,使得刨削头在成像系统所识别的边界处与组织样本接合,之后进行如上面所描述的进一步解剖材料。

[0030] 在刨削过程中,被移除的材料聚集。最初刨削出的材料在刨削头的腔内被随后刨削出的材料移位得更远。刨削头的内表面可以涂覆有低摩擦的材料,以促进刨削出的材料移位至腔内。刨削头的外表面还可以设有低摩擦涂层,以减小头与平面基底之间的摩擦接触。

[0031] 在进一步的发展中,该设备配备有抽吸装置,以确保从平面基底移除所有刨削出的材料。在一个实施例中,抽吸装置是诸如W02012/102779中所公开的抽吸装置。在优选的实施方案中,解剖工具的主体部被连接至真空泵,使得空气流经解剖工具。因此,刨削头可

同时用作机械切割器和吸嘴,其进一步的优点是降低了感兴趣区中的材料与无用区中的材料之间交叉污染的可能性。

[0032] 在进一步的发展中,该设备配备有空气电离器。刨削头的底面与放置生物材料的平面表面之间的接触产生摩擦,这可能导致生物材料上的静电荷的积聚。空气电离器调节刨削头周围流动的空气,从而减少可能对解剖过程中生物材料的收集产生不利影响的静电荷的任何积聚。

[0033] 本领域的技术人员将理解,本发明的上述实施方案、实施方式和/或方面中的两个或多个可以以任何被认为有用的方式组合。

### 附图说明

[0034] 现在将参考下文所描述的实施方案进一步阐明本发明。在附图中,

[0035] 图1a示意性地示出了根据本发明的第一实施方案的用于从组织样本解剖材料的设备;

[0036] 图1b示出了放置于载玻片上的组织样本的俯视图;

[0037] 图1c示出了在第一位置中与载玻片和组织样本接合的解剖装置的刨削头的正面;

[0038] 图1d示出了在第二位置中与载玻片和组织样本接合的刨削头的正面,其中在第二位置中对所述刨削头施加更大的接触压力;

[0039] 图2a示意性地示出了根据本发明的另一实施方案的用于从组织样本解剖材料的设备;

[0040] 图2b示出了图2a的设备中所使用的刨削头的正面;

[0041] 图3a示出了刨削头在组织样本中切割轨迹的第一位置中的俯视图,用于根据本发明的设备的又一实施方案中,在该又一实施方案中,头相对于其平移方向的角度取向是可调整的;

[0042] 图3b示出了图3a中的刨削头在第二位置中的俯视图。

[0043] 应注意,在不同图中具有相同附图标记的项具有相同的结构特征和相同的功能或者相同的信号。如果已经解释了这样的项的功能和/或结构,则没有必要在具体实施方式中重复解释。

### 具体实施方式

[0044] 对生物材料(诸如,组织和细胞)的病理学诊断研究构成了许多治疗决策(特别是在肿瘤学方面)的基础。例如,进行基于基因组的测试,从而确定被诊断为患有癌症的个体患者的治疗效果。生物材料/组织可以从活组织检查中获得,之后例如被包埋在石蜡中以及切割成薄片,薄片被固定在载玻片上。这些薄片将会称为组织样本。制备组织样本的其他方法是已知的。

[0045] 组织样本具有感兴趣区ROI,该感兴趣区ROI包含待进行诊断测试的材料。ROI可以通过染色来识别,或者病理学家可以在显微镜下分析之后,在参考载玻片上提供标记。ROI也可以经由处理样本的数字图像来识别。当ROI已经被识别后,材料被从载玻片移除/解剖。

[0046] 图1a示意性地示出了根据本发明的一个实施方案的解剖设备的多个部分。设备100包括用于支撑载玻片115的平台110,所述载玻片115上放置有组织样本117。图1b示出了

平台和载玻片的俯视图。组织样本117包括含有待被诊断的材料的感兴趣区(用附图标记S指示),以及无用区(用附图标记X指示)。优选地,仅来自ROI的材料应被包括在诊断测试中,这意味着此材料S需要与无用区X中的材料分开。这可以通过解剖且移除来自载玻片的ROI中的大体上所有的材料来实现,或者通过解剖且移除无用区X中的大体上所有的材料从而将待被诊断的材料S留在载玻片上来实现。

[0047] 使用安装至设备的壳体(未示出)的解剖工具120进行移除。解剖工具120包括刨削头125,该刨削头125被布置为与组织样本117机械地接合,并且刮掉待被移除的材料。解剖工具具有纵向轴线L,并且相对于平台110的平面以一倾斜角 $\alpha$ 布置,由此 $\alpha$ 典型地可以在30度和60度之间,但是其他角度也是可以的。优选地,解剖工具可枢转地安装至壳体,以便可以调整工具相对于平台的角度取向。

[0048] 在所描绘的实施方案中,解剖工具包括管状体122,并且具有由金属箔制成的环形式的薄壁刨削头125,该薄壁刨削头125被附接至管状体的周界端部。刨削头的壁厚由金属箔的厚度限定,该金属箔可以是厚度为例如30-60 $\mu\text{m}$ 的钢箔。

[0049] 该设备100进一步配备有定位系统,用于使平台110和解剖工具120相对于彼此移动。该定位系统在X方向和Y方向上实现横向相对运动。在所描绘的实施方案中,定位系统具有联接至平台110的机动化X-Y工作台130。在其他实施方案中,解剖工具被安装至X-Y工作台。优选地,定位系统进一步包括Z工作台,用于实现竖向方向Z上的相对移动,并且所述Z工作台是可控的,从而改变刨削头125压在载玻片上的向下的力。在所描绘的实施方案中,解剖工具120经由机动化Z工作台132被安装至设备壳体,该机动化Z工作台132用于改变工具相对于平台的竖向位置或高度。替代地,该设备可以配备有手动高度调整装置。定位系统优选地还包括旋转工作台137a,该旋转工作台137a用于围绕正交于平台的旋转轴线R来调整平台110相对于解剖工具的角度位置。

[0050] 让我们假设该设备被配置为从感兴趣区S移除材料。定位系统包括控制器135,用于控制平台110和解剖工具的相对运动,以使得刨削头125仅在识别到的感兴趣区S中与组织样本117接合。适当地,该设备配备有成像系统140,用于识别感兴趣区并且将感兴趣区的坐标传达至控制器135。

[0051] 当开始移除材料时,调整解剖工具120的竖向位置,以使得刨削头125的基部与载玻片115的顶表面接触。图1c中示出了通过图1a中的线A-A'所取的刨削头和载玻片的横截面视图。在此实施例,由金属箔环所形成的刨削头具有基本圆形的横截面。当头的基部127a与载玻片的顶表面接触时,刨削头的正面还在刨削区中与组织样本117接触,该刨削区由刨削头的基部127a和相对的侧部127b、127c在接触区域中形成。因此,当在X方向上发生相对移动时,组织样本的材料从载玻片115上被刮掉到刨削头的腔128内,由此相对的侧部127b、127c在材料中切割出一个轨迹,并且将刨削出的材料引导至腔128内。在组织样本117中所切割的轨迹具有对应于刨削区的宽度的宽度w,并且具有精确限定的边缘。换句话说,极小的剥落出现,这有利于收集需要被收集的所有材料,以及在移除靠近感兴趣区S与无用区X之间的边界区域的材料时防止交叉污染。适当地,定位系统控制器135被配置为控制平台110与解剖工具120之间的相对运动,以使得刨削头125在感兴趣区S中切割出若干轨迹,直至所有或大体上所有材料都已经被移除并且被收集在刨削头的腔128内。

[0052] 在组织样本中所切割的轨迹的宽度w取决于刨削头的宽度,刨削头的宽度转而取

决于刨削头在刨削区中的曲率半径。

[0053] 在进一步的发展中,该设备被配置为使得可以改变刨削区的宽度。在当前所描述的实施方案中,刨削头125是由金属箔制成的环形成的。因此,刨削头是柔性的,并且可以通过增大刨削头压在载玻片115上的接触压力、通过控制头相对于载玻片的竖向位置以及改变所施加的向下的力来变形。图1d示出了刨削头处于比图1c中所示的位置更低的位置。基部127a已经有些变平,而刨削区中的相对的侧部127b、127c的弧度也较小。因此,刨削区的宽度 $w'$ 以及所产生的轨迹的宽度 $w'$ 更大。

[0054] 在图1c所描绘的位置中,未变形的圆形刨削头125产生了组织样本117中的最窄轨迹宽度 $w$ 。因此,此位置最适合在无用材料X与待被诊断的材料S之间的边界区或附近移除材料时使用。当在远离边界区的区域移除材料时,需要的精度较低,较宽的刨削头(如图1d所示)使得能够移除较多的材料,从而提高过程的速度和效率。因此,控制器135被适当地编程,以调整载玻片115相对于刨削头125的竖向位置,从而经由柔性刨削头的受控变形来实现所期望的刨削宽度。

[0055] 解剖过程包括在ROI的边界处将待被诊断的材料S与无用材料进行物理分离。这可以用刨削头来完成。适当地,之后使用具有窄刨削区的头。还可以在材料移除之前进行分离。这通常被称为刻痕,且可以自动地或手动地使用例如滚刀来进行。还可以通过用激光扫描ROI的边界来进行刻痕。在一个实施例中,使用的是能引起组织的局部蒸发的强度的光。然后使用解剖工具进行材料移除。

[0056] 根据本发明的设备的另一实施例在图2中示意性地示出。该设备200再次具有解剖工具220,解剖工具220的纵向轴线L相对于平台110以一个倾斜角布置,该平台110用于支撑带有组织样本的载玻片115。平台110被联接至具有控制器135的定位系统、用于平移调整的X-Y工作台130以及用于竖向调整的Z工作台132。此外,平台110围绕旋转轴线R旋转。因此,定位系统包括旋转工作台137a,用于调整载玻片115相对于解剖工具220的角度位置,旋转工作台137a同样经由控制器135调整。

[0057] 设备200再次包括成像系统140,用于获得组织样本的图像并且识别感兴趣区,另外还包括刻痕装置150,在所描绘的实施例中,该刻痕装置150包括激光束以及可倾斜的镜子,该可倾斜的镜子用于将激光束导向感兴趣区(由成像系统140识别)与无用区之间的边界。适当地,定位系统的控制器135被配置为控制平台110与可倾斜的镜子的移动,以使得激光束划过ROI的边界,从而经由局部蒸发将其与组织样本的无用区分离。

[0058] 此实施方案中的解剖工具220具有薄壁刨削头225,该薄壁刨削头225的壁厚例如为0.3-0.5mm,且与总体管状体一体形成。该主体和头可由合适的聚合物材料制成。图2b中示出了刨削头225的正面。在此实施例中,解剖工具220的纵向轴线L与薄壁刨削头的外径之间的距离围绕其周界变化,使得刨削头局部地包括具有不同曲率半径的部分。如果刨削头被定向为使得具有最小曲率半径 $r_1$ 的部分形成刨削头的基部(与载玻片的顶面接触),刨削区是最窄的。如果刨削头被定向为使得具有曲率半径 $r_2$ 的部分形成所述基部,即 $r_2 > r_1$ ,则刨削区将相对较宽。

[0059] 正如参考第一实施方案所解释的,在材料移除过程中,在组织样本中所切割的轨迹的宽度受刨削区中的刨削头的宽度支配,而这转而取决于该区域中的一个/多个曲率半径。

[0060] 在本实施方案中,由聚合物材料所形成的刨削头并非是充分柔性的,无法通过施加更多的接触压力使其曲率变平,但如将理解的,通过围绕其纵向轴线L旋转刨削头,可以使刨削区的宽度改变。尽管如此,所施加的接触压力也可以改变,从而优化刨削头的切割性能。

[0061] 适当地,定位系统包括另一旋转工作台137b,解剖工具220被联接至该旋转工作台137b,使得能够围绕纵向轴线L来调整刨削头225的角度位置,以选择所期望的刨削宽度。

[0062] 因此,当工具在靠近ROI的边界区域刨削材料时,控制器135被适当地配置为选择头225的旋转位置,该旋转位置产生窄的刨削区,用于材料的精确移除。当要求较低的精度时,头被旋转至产生较宽的刨削区的位置。控制器还可以被配置为调整刨削头和平台110之间的相对移动的速度。在组织样本中所刨削的轨迹可以遵循直线路径、曲线路径或这二者的混合路径,直至所有或大体上所有的刨削出的材料从载玻片上被移除。

[0063] 在进一步的发展中,刨削出的材料的移除和收集被加强,原因在于解剖工具经由例如空气管被连接至真空泵160,使得通过解剖工具的刨削头和管状体的气流将刨削出的组织材料吸入下游的收集腔。这有助于确保刨削出的材料不会丢失和遗留在载玻片上。

[0064] 假设从载玻片上刨削出的材料是用于分子诊断的材料,则可以通过使用液体或本领域技术人员已知的任何其他合适的方法将被吸入收集腔的材料转移到样本管中。该液体可以是裂解缓冲液。

[0065] 在根据本发明的解剖设备的又一实施方案中,解剖工具被安装至壳体,以便围绕正交于平台的旋转轴线旋转。这样的布置提供了实现刨削区的宽度的改变的另一方法,这将参考图3a和图3b来解释。

[0066] 图3a示出了根据此另一实施方案的设备中所使用的刨削头的俯视图,由于刨削头325相对于载玻片115在方向T上的平移,在载玻片115上的组织样本117中切割出轨迹118a。当刨削头的纵向轴线L平行于平移方向T时,刨削头的正面与组织样本接触的宽度最大。通过改变刨削头325相对于平移方向T的角度取向,可以减小正面的有效宽度,从而改变刨削区的宽度。

[0067] 在图3a的实施例中,刨削头是具有圆形横截面的薄壁管,可以由钢、钢箔或合适的聚合物材料制成。刨削头325被示出为处于第一位置,其中纵向轴线L相对于平移方向T以一角度 $\theta_1$ 布置。在组织样本中所切割的轨迹118a的宽度小于 $\theta=0$ 时所获得的最大刨削宽度,由此宽度的减小与角度 $\theta_1$ 成比例。

[0068] 当需要更窄的轨迹宽度时,定位系统被适当地配置为将刨削头325围绕正交于载玻片的旋转轴线旋转至第二位置,如图3b所示。在此位置,头和解剖工具的纵向轴线L相对于平移方向T以一角度 $\theta_2$ 布置,其中 $\theta_2 > \theta_1$ 。在平移过程中在组织样本117中所切割的轨迹118b比轨迹118a更窄,由此宽度的减小与角度取向的增大成比例。

[0069] 适当地,定位系统配备有自动化装置,用于能够调整刨削头相对于平移方向的角度取向,并且被编程为基于待被解剖区域的形状来控制轨迹的宽度,使得能够有效且高效地移除生物材料。

[0070] 实施例、实施方案或可选特征(不管是否指示为非限制性的)都不应理解为限制所要求保护的本发明。应注意,上面所提及的实施方案例示而非限制本发明,本领域技术人员能够在不脱离所附权利要求范围的情况下设计许多替代的实施方案。

[0071] 在权利要求中,置于括号内的任何附图标记都不应被解释为对权利要求的限制。动词“包括(comprise)”及其变体的使用并不排除除了权利要求中所陈述的元素或步骤之外的元素或步骤的存在。元素前面的冠词“一(a)”或“一个(an)”并不排除存在多个这样的元素。本发明可以借助于包括若干不同元素的硬件,以及借助于适当编程的计算机来实现。在列举若干装置的设备权利要求中,这些装置中的若干个可以由同一硬件项实现。在相互不同的从属权利要求中记载了某些措施这一纯粹事实并不指示这些措施的组合不能被用来发挥优势。

[0072] 附图标记

[0073] 100、200 解剖设备

[0074] 110 平台

[0075] 115 载玻片

[0076] 117 组织样本

[0077] 118a、118b 解剖工具在组织样本中所切割的轨迹

[0078] 120、220 解剖工具

[0079] 122 解剖工具的主体部

[0080] 125、225、325 解剖工具的刨削头

[0081] 127a 刨削头的基部

[0082] 127b、127c 刨削头的相对的侧部

[0083] 128 刨削头内的腔

[0084] 130 定位系统的XY工作台

[0085] 132 Z工作台

[0086] 135 定位系统的控制器

[0087] 137a 旋转工作台,用于围绕正交于平台的旋转轴线R来调整平台相对于解剖工具的角度位置

[0088] 137b 旋转工作台,用于围绕解剖工具的纵向轴线L来调整刨削头的角度位置

[0089] 140 成像系统

[0090] 150 激光刻痕装置

[0091] 160 真空泵

[0092] L 解剖工具的纵向轴线

[0093]  $\alpha$  平台表面与L之间的角度

[0094] S (待被测试的)感兴趣区中的组织样本的材料

[0095] X (非待被测试的)无用区中的组织样本的材料

[0096]  $w$ 、 $w'$  刨削区和在组织样本中所刨削的轨迹的宽度

[0097]  $r_1$ 、 $r_2$  刨削头的不同部分的曲率半径

[0098] T 刨削头相对于平台的平移方向

[0099]  $\theta_1$ 、 $\theta_2$  刨削头相对于平移方向T的角度取向

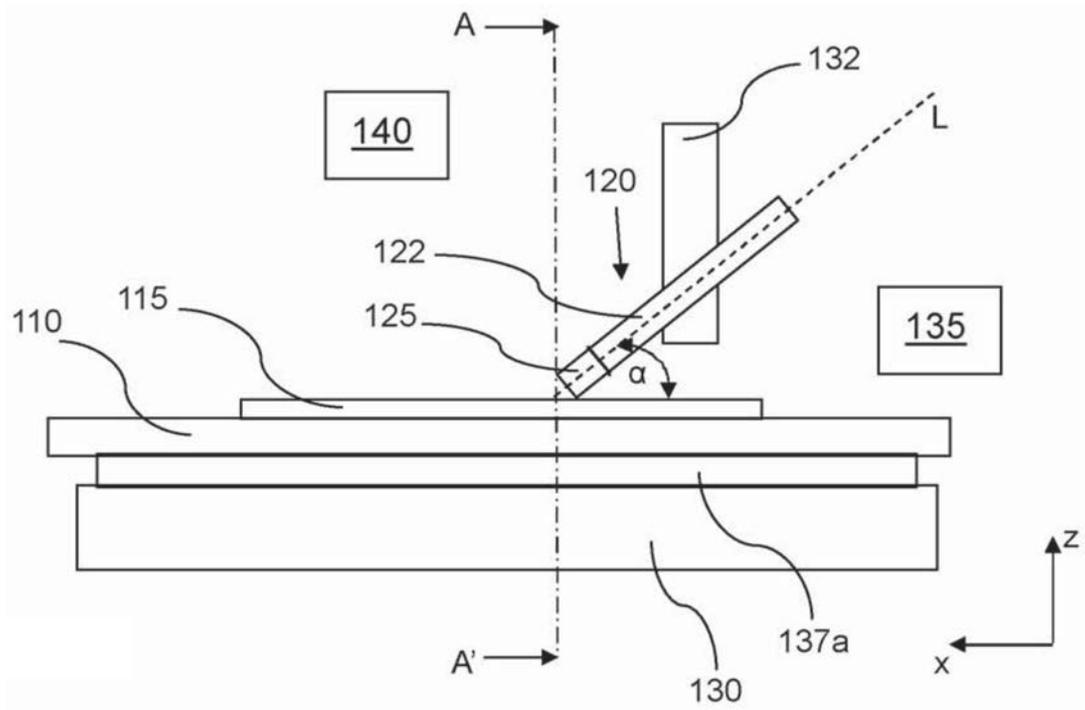


图1a

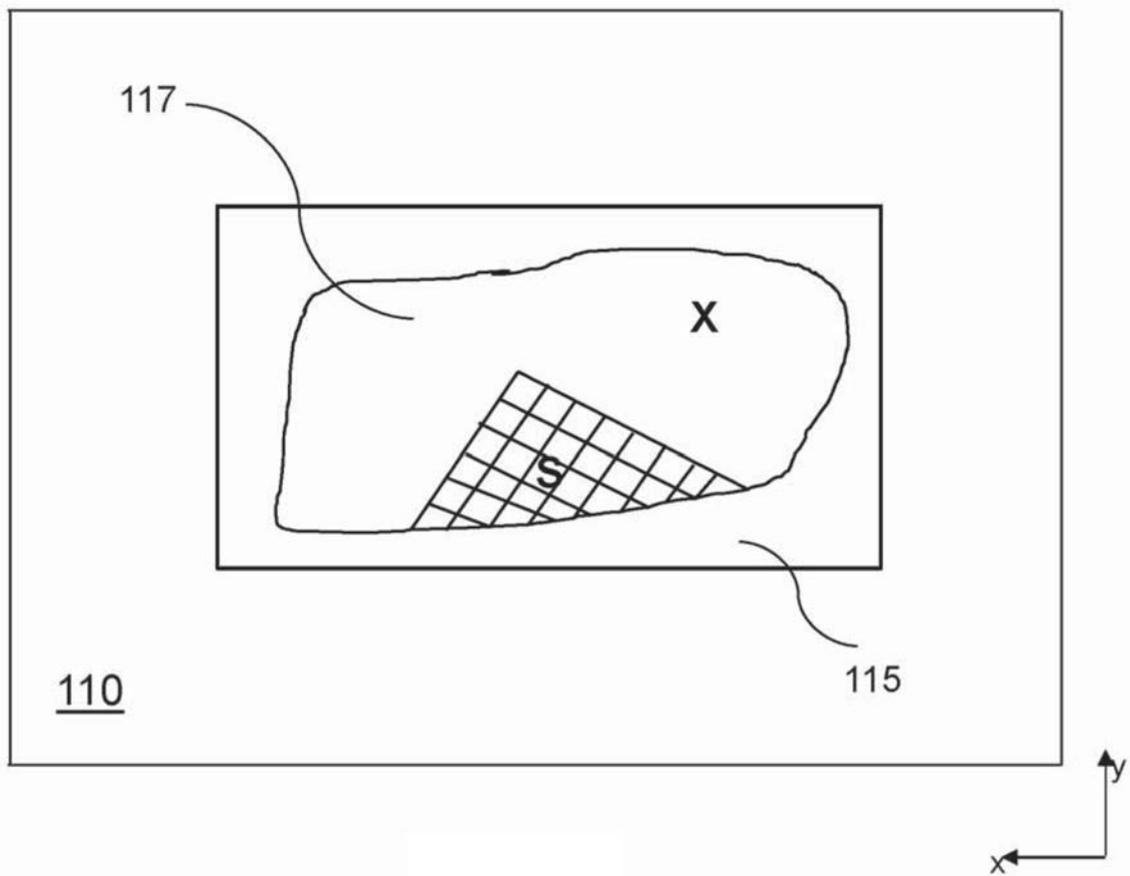


图1b

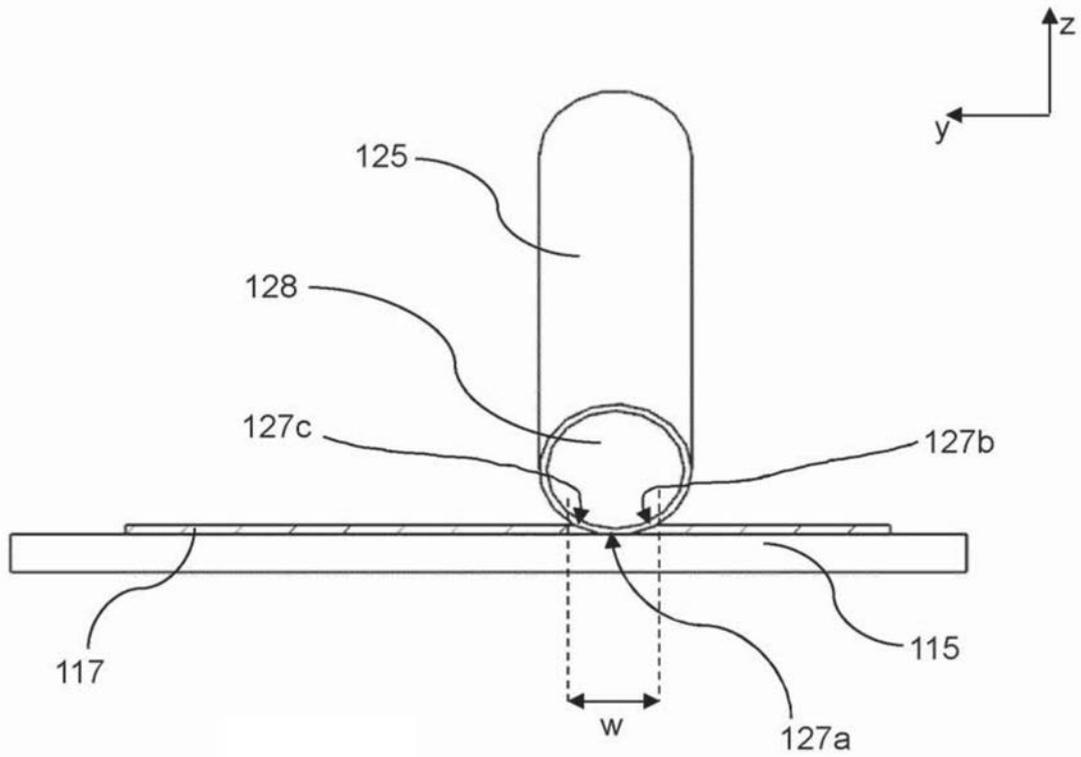


图1c

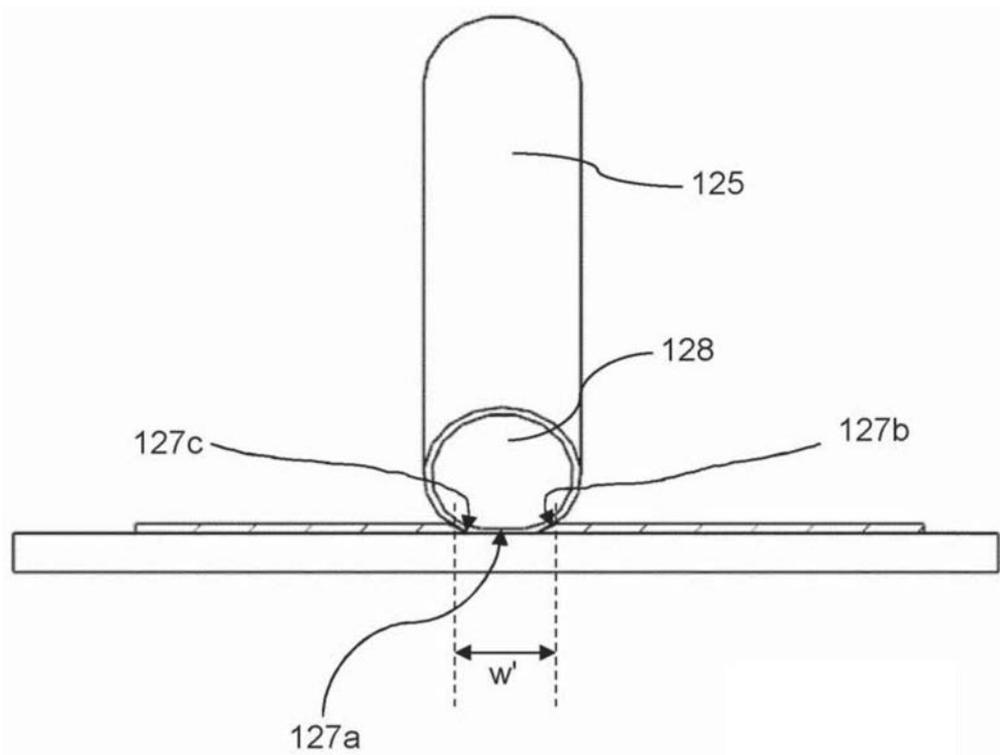


图1d

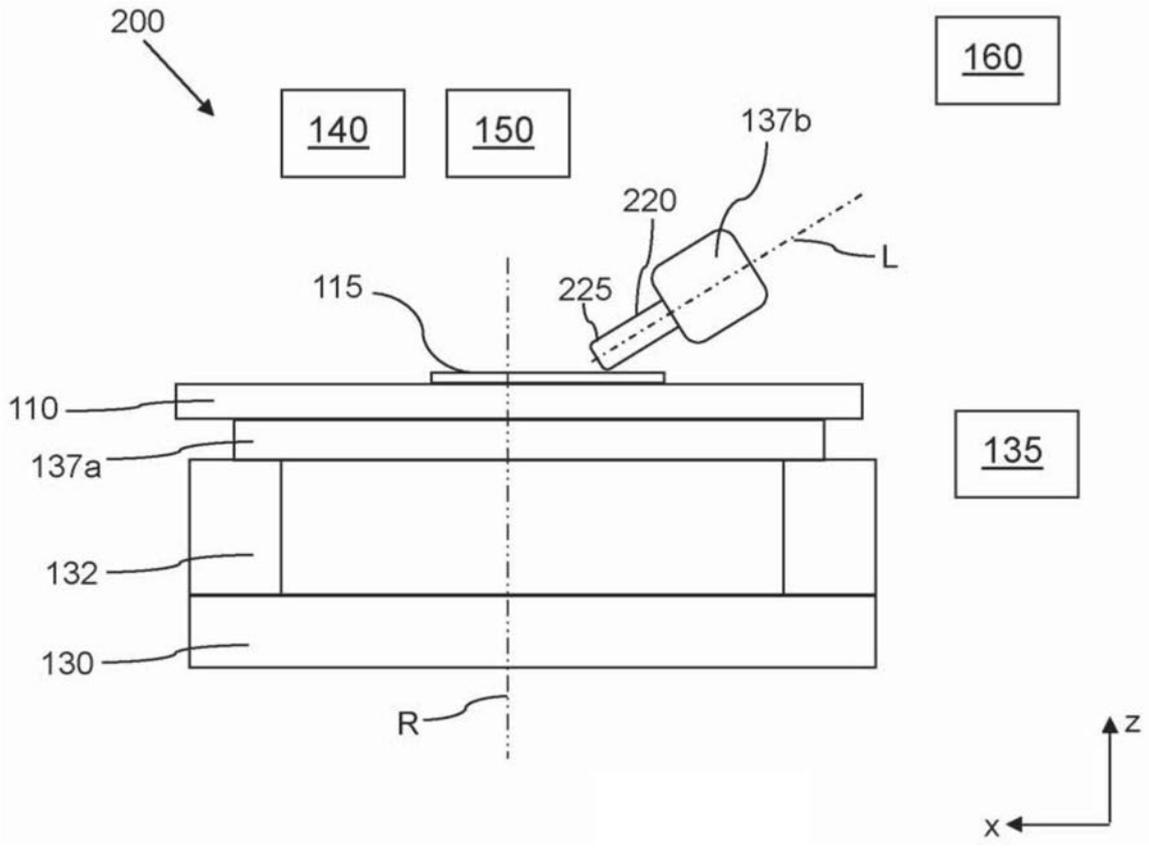


图2a

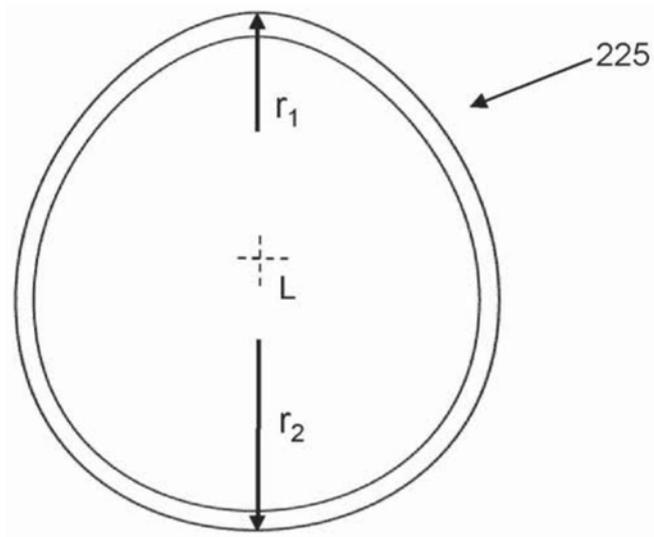


图2b

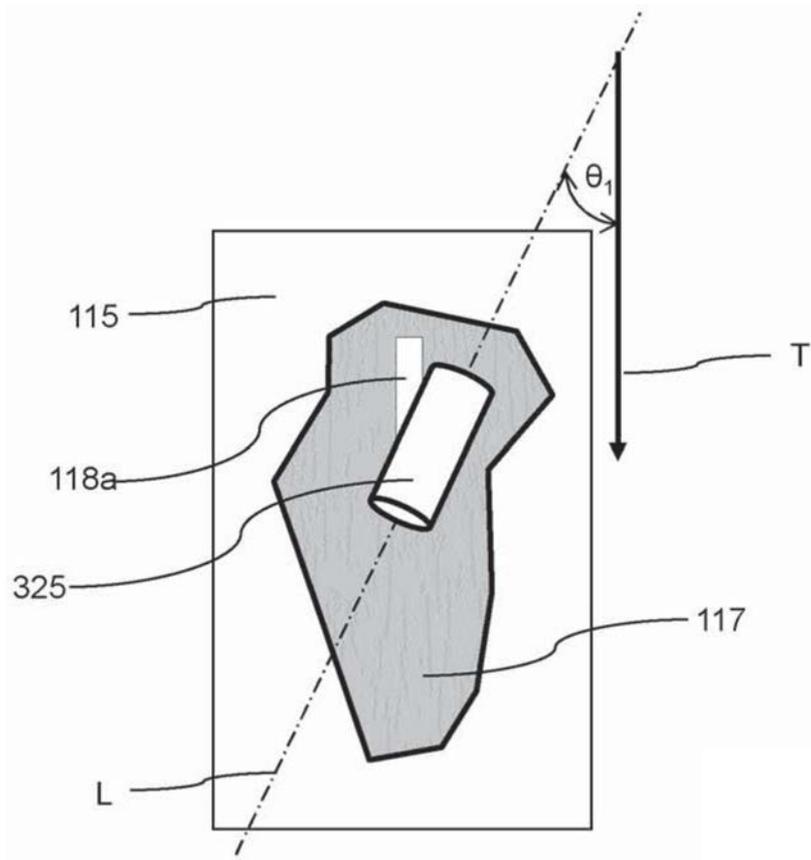


图3a

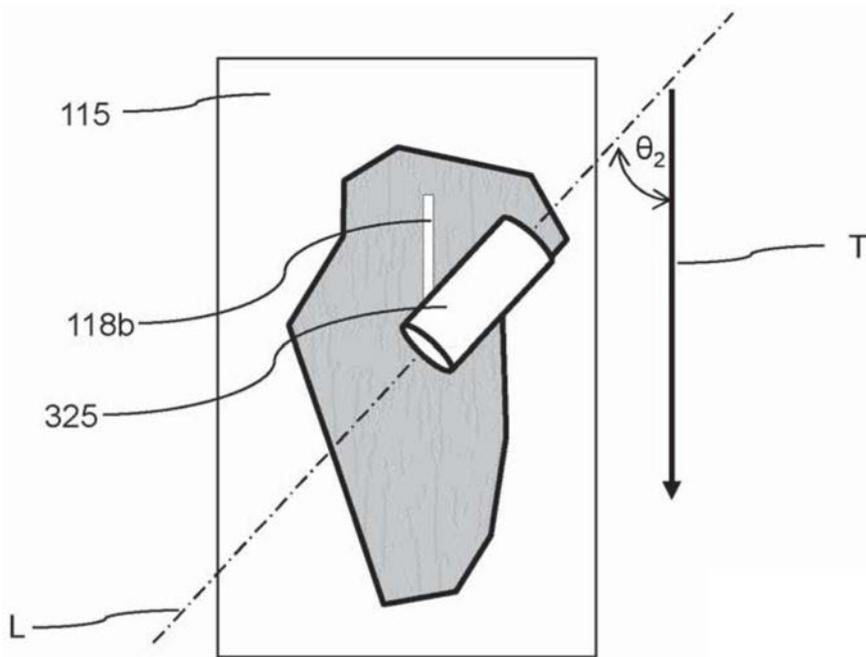


图3b