基于微纳米技术的高精度生化物质检测信号提取电路设计

周轩宇1 吴楚睿1 徐大诚1 ZHOU Xuanvu WU Churui XU Dacheng

摘

为满足生化物质的高精度测量需求,基于电化学三电极系统工作原理、给出了一种高精度生化传感器信 号提取电路,包含了恒电位仪单元、电流-电压转换单元、低通滤波单元。首先,恒电位仪单元输出激 励电压,再通过电流-电压转换单元将产生的法拉第电流转换为电压信号,最后由低通滤波单元滤除生 化物质检测信号中的高频噪声。所设计的电路具有高线性度、宽量程、低噪声的优点。实验结果表明, 线性度为 99.99%, 检测范围为 10 nA ~ 0.1 mA, 能实现高精度生化物质检测的需求。

关键词

电化学;高精度生化传感器;信号提取电路

doi: 10.3969/j.issn.1672-9528.2024.06.037

0 引言

随着微纳米技术和计算机技术的发展, 有关生化参数的 检测精度得到显著提升。如何利用高精度传感技术来探求生 物体未知量的检测显得尤为重要。微纳米技术的高精度、宽 量程、低噪声的电化学生化传感器为多巴胺(DA)、核糖核 酸(mRNA)等生化物质的高精度检测提供了有效的实现途径。 其中,以恒电位仪为核心的信号提取电路是电化学生化传感 器实现生化物质高精度测量的重要组成部分。

近年来,国内外已有不少关于生化物质检测信号提取电 路的研究。密歇根大学的 Steven M. Martin 等学者采用 TSMC 工艺实现了差分结构的信号提取电路,以减少共模噪声,并 扩大电压输出范围^[1]。清华大学的 Chao Xie 等学者在信号提 取电路中采用了斩波运算放大器,降低1/f低频噪声,显著 提高了测量精度[2]。中国核动力研究设计院的褚力等人提出 了一种用于测量氢气浓度的信号提取电路, 其线性度达到了 99.5%[3]。大连理工大学的姚毓升等人设计了一种基于电化学 三电极体系的信号提取电路,有着较高的线性度,但是无法 满足 nA 大小的电流信号检测需求 [4]。综上,大部分信号提 取电路在生化物质检测中存在着线性度较低、量程较窄等不 足。因此,本文设计了一种高线性度、宽量程、低噪声的高 精度生化物质检测信号提取电路。

1 高精度生化传感器原理

如图 1 所示,在高精度生化传感器中,三个电极分别 为:工作电极(WE)、参比电极(RE)和对电极(CE)。

1. 苏州大学电子信息学院 江苏苏州 215006 [基金项目] 国家重点研发计划项目 (2021YFB3200800) 其中, WE和RE电极由石墨烯材料修饰, CE电极由纳米银 材料修饰。石墨烯是一种比表面积极高、热力学特性优越、 导电性好的纳米材料。其不仅具有良好的电催化活性,还能 提高 DNA、酶等生化物质检测的灵敏度。同时,纳米银具有 良好的导电性、延展性,是理想的电极修饰材料。由石墨烯-纳米银修饰的电化学传感器能够显著提高生化物质检测的灵 敏度[5]。

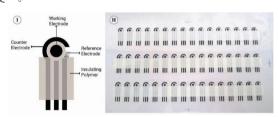


图 1 高精度生化传感器实物图

在实际电化学测量中,通过在WE和RE电极上施加特 定的激励电压,促使溶液中的生化物质发生氧化还原反应。 溶液中的电子产生定向移动,从而产生法拉第电流 I_F 。电流 与溶液浓度的关系公式为:

$$I_{F} = -nFAD(\frac{\partial C(x,t)}{\partial x}) \mid_{x=0}$$
 (1)

式中: n 是参与反应的电子数, F 是法拉第常量, A 是参与反 应的电极面积,D是扩散系数,C(x,t)是分析物浓度和距离、 时间相关的函数 [6]。

根据电化学三电极原理,电极噪声如公式(2)所示, 带噪声源的高精度生化传感器的等效模型如图 2 所示 [7]。

$$\overline{i_{sens}^2} \approx \frac{4kTB\kappa k_w A_w}{\kappa + k_w d_{wr}} + \frac{2qBk_i \kappa^2 d_{wr}^2}{\left(k_w d_{wr} + \kappa\right)^2} A_w^{0.625}$$
(2)

式中: k 为玻尔兹曼常数, B 为信号带宽, κ 为溶液导电性,

 k_{i} 、 k_{w} 为常数, d_{wr} 为工作电极到参比电极的距离, A_{W} 为工作 电极面积。

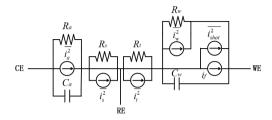


图 2 高精度生化传感器的噪声等效电路

2 信号提取电路硬件设计

信号提取电路的系统结构主要包括恒电位仪单元、电流-电压转换单元、低通滤波单元。图3展示了该电路的具体结构。

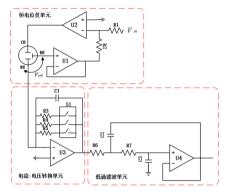


图 3 系统结构框图

2.1 恒电位仪单元设计

恒电位仪单元的作用是通过运算放大器精确地将激励电 压施加在反应电极上,确保电化学反应的稳定性。根据运算 放大器"虚短"的特性,可以得到:

$$V_{RE} = -\frac{R_2}{R_1} V_{in} \tag{3}$$

由于 WE 电极的电势为 0, R₁=R₂, 进一步推导得到施加 在 WE 电极和 RE 电极上的 V_{cell} 电压为:

$$V_{cell} = V_{WE} - V_{RE} = 0 - (-V_{in}) = V_{in}$$
(4)

根据电化学三电极体系工作原理,任何通过参比电极的 电流都会使参比电极的电位偏离其平衡值。这就需要运算放 大器 U1 具有极低的输入偏置电流。这里选用 OPA192 运算 放大器, 其输入偏置电流低至 5 pA, 符合设计要求。

2.2 电流 - 电压转换单元设计

由于电流信号不便于直接测量,电流-电压转换单元采 用跨阻放大器结构,将电化学反应产生的法拉第电流通过电 阻转换为电压量,方便系统后续的采集和分析。电压和电流 的关系如公式(5)所示。同时,该单元还设置了量程切换的 功能,通过平拨开关可以进行不同量程的选择,其分别对应 着不同浓度的生化物质测量。

$$V_{out} = -I_F * R_f \tag{5}$$

在低浓度的生化物质检测应用场景中, 其法拉第电流仅 有 nA 大小,这就要求运算放大器要有低输入偏置电流的特 性。同时,为了使电阻和电容能够相适应,还需要考虑运算 放大器增益带宽积的影响。

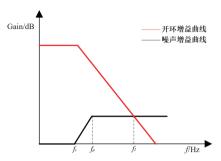


图 4 跨阻放大器的幅频特性曲线

如图 4 所示,该幅频特性曲线上有两个点需要考虑。首先 是 f_n , 在该频率处,噪声增益曲线会变得水平,其表达式为:

$$f_p = \frac{1}{2\pi C_F R_F} \tag{6}$$

其次是 f,, 在该频率处, 噪声增益曲线将会和开环增益 曲线相交, 其表达式为:

$$f_{I} = \frac{C_{F}}{C_{in} + C_{F}} f_{GBW} \tag{7}$$

式中: fGBW 是运算放大器的单位增益带宽。为了确保电流 -电压转换单元的稳定性, 开环增益曲线必须和噪声增益曲线 在水平的一段相交,否则会发生振荡。根据上述推断可以得 到 $f_I > f_n$, 即:

$$f_{GBW} > \frac{C_F + C_{in}}{2\pi R_F C_F^2} \tag{8}$$

将反馈电阻 10 kΩ 和反馈电容 51 pF 代入计算,得到符 合设计要求的运算放大器增益带宽积为 361 kHz。因此,选 用超低噪声运算放大器 OPA637 作为电流 - 电压转换单元的 运算放大器, 其增益带宽积为80 MHz, 输入偏置电流低至 2 pA, 符合设计要求。

该单元的电压噪声为:

$$\overline{V_{noise}} = \sqrt{\overline{i_n^2}R_f^2 + \overline{v_n^2} + 4kTR_f}$$
(9)

式中: - 为运算放大器 U3 的输入电流噪声, - 为运算放大器 U3 的输入电压噪声, $4kTR_f$ 为反馈电阻 R_f 的热噪声。

同时,可以得到该单元的信噪比为:

$$SNR = \frac{R_f^2 \overline{i_{max}^2}}{\overline{v_n^2 + R_f^2 (i_c^2 + \overline{i_{sens}^2})}}$$
(10)

式中: i_{max}^{-2} 是峰值法拉第电流的均方值, i_{c}^{-2} 是充电电流的均方值。

2.3 低通滤波单元设计

为实现高精度的生化物质检测,必须确保信号提取电路 具有低噪声的特性,因此需要设计适用于该应用的滤波器, 以有效去除测量过程中产生的噪声。信号提取电路通常在低 频范围(≤50 Hz)工作,因此需要设计低通滤波器以滤除电 路中的高频噪声干扰。

根据实际需要,设计了一个截止频率为 100 Hz 的二阶巴特沃斯低通滤波器。根据公式(11)计算出对应的电容、电阻值。

$$C = \frac{1}{2\pi RF} \tag{11}$$

设计时,选择大电容、小电阻和超低噪声运算放大器 OPA192,以降低低通滤波单元的噪声。

3 系统仿真和测试

根据前文所述的电化学三电极体系的基本原理,待测的生化物质溶液可以等效为如图 5 所示的电路模型。 R_c 和 R_w 分别为 RE 电极与 CE 电极和 WE 电极之间的溶液电阻。 C_c 和 C_w 分别为 RE 电极与 CE 电极和 WE 电极之间的溶液电容。下面将依据该电路模型进行仿真和测试。

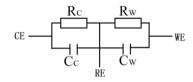


图 5 溶液电学等效模型

3.1 系统仿真

3.1.1 线性度仿真

首先,设置输入电压从 -5 V 扫到 5 V,得到 V_{cell} 关于 V_{in} 的曲线。如图 6 所示,该系统的线性度为 100%,符合设计要求。

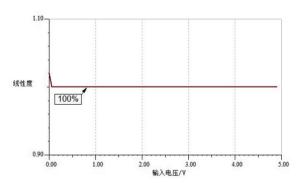


图 6 线性度的仿真结果

3.1.2 量程仿真

设置 $10 \text{ nA} \sim 0.1 \text{ mA}$ 的阶跃电流信号,经过电流-电压

转换单元放大成电压信号。量程仿真结果如表 1 所示,其误差都低于 0.2%。当法拉第电流取量程最小值 10 nA 时,电压为 10 mV,在 Keysight 34461A 6 位半万用表测量范围内,符合设计要求。

表 1 量程的仿真结果

测试次数	实际值 /μA	测量值 /μA	误差 /%
1	100.000 0	100.002 0	0.002
2	10.000 0	10.002 0	0.02
3	1.000 0	1.000 1	0.01
4	0.100 0	0.100 2	0.2
5	0.010 0	0.010 0	0.1

3.1.3 噪声仿真

在实际电化学测量中,噪声主要由电流-电压转换单元、低通滤波单元产生。其噪声大小直接影响着测量的精度。

首先,对电流 - 电压转换单元进行测试。通过仿真得到的噪声曲线如图 7 所示,该单元在系统工作带宽内的电压噪声为 $1.4\,\mu V$ 。

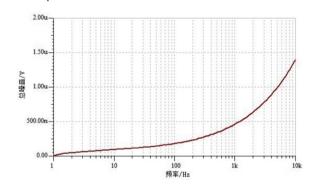


图 7 电流 - 电压转换单元噪声曲线

其次,对低通滤波单元进行测试。通过仿真得到噪声曲线如图 8 所示,该单元在系统工作带宽内的电压噪声为714.27 nV。

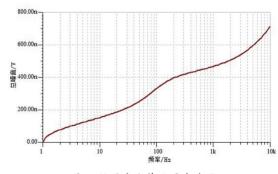


图 8 低通滤波单元噪声曲线

最后,对系统进行测试。仿真得到的噪声曲线如图9所示, 总噪声为733.33 nV。

根据噪声仿真结果可以得到,经过低通滤波单元后,电流-电压转换单元在工作带宽外的高频噪声得到明显抑制。该系统测量的电压信号最小值为10 mV,总噪声对信号检测

的影响较小, 能够满足电路的低噪声设计需求。

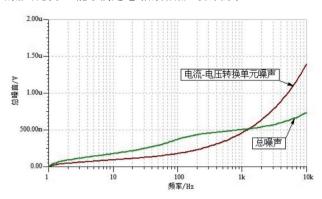


图 9 系统噪声曲线

3.2 系统测试

3.2.1 线性度测试

控制输入电压从 -5 V 扫到 5 V,步进为 0.1 V,同时使用 Keysight 34461A 6 位半万用表电压档对 V_{cell} 电压进行测量。每个电压值测量 3 次,计算 3 次测量结果的平均值,根据数据绘制如图 10 所示的折线图。该信号提取电路的线性度高达 99.99%,电压误差都在 1 mV 以内,可以稳定、精准地输出生化物质反应所需要的激励电压。

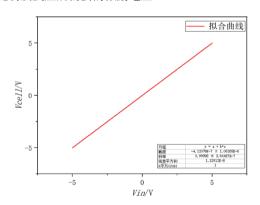


图 10 线性度的测量结果

3.2.2 量程测试

首先,通过 Keysight 34461A 6 位半万用表的电压档测量出电流 - 电压转换单元输出的电压值,再根据公式(5)求出流经工作电极的电流值。接着,使用 Keysight 34461A 6 位半万用表的电流档串联放置于回路中测量出实际电流值,结果如表 2 所示。对于生化物质检测中产生的 10 nA 到 0.1 mA 范围内的电流,该电路测量出的相对电流误差都在 2.3% 以下。

表 2 量程的测量结果

测试次数	实际值 /μA	测量值 /μA	误差 /%
1	92.845 2	92.752 3	0.1
2	9.394 6	9.366 4	0.3
3	0.882 5	0.880 7	0.2
4	0.089 6	0.088 3	1.5
5	0.008 8	0.008 6	2.3

经过系统测试,该信号提取电路可以精确且稳定地输出给定的激励电压。对于生化物质检测中产生的10 nA 到0.1 mA 范围内的电流,该电路可以通过切换量程的方式精确地测量出电流的大小。电路性能较好,成功实现了高线性度、宽量程、低噪声的设计需求。

4 结语

本文基于电化学三电极体系,设计了一种高精度生化物质检测信号提取电路。仿真和实际测量结果表明,该信号提取电路具有高线性度、宽量程、低噪声的优势。其线性度高达 99.99%,能够精准测量出 10 nA 到 0.1 mA 内的电流。相比于现有的信号提取电路,所设计的电路能够适用于不同种生化物质测量的场景。

参考文献:

- [1]MARTIN S M, GEBARA F H, STRONG T D, et al.A fully differential potentiostat[J].IEEE sensors journal, 2009,9(2):135-142.
- [2]XIE C, MAY, TANG Z, et al.Design of a 68 dB input dynamic range potentiostat for electrochemical biosensing[C]//2021 6th International Conference on Integrated Circuits and Microsystems(ICICM). Piscataway:IEEE,2021:426-429.
- [3] 褚力,王宏庆,唐敏,等. 恒电位驱动型氢气浓度监测仪研制 [J]. 自动化仪表,2023,44(2):7-12.
- [4] 姚毓升,解永平,文涛.三电极电化学传感器的恒电位仪设计 [J]. 仪表技术与传感器,2009(9):23-25.
- [5] 武海. 电化学传感器的构建与应用 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2021.
- [6]ROB K F.In vivo electrochemical sensors[D]. Ann Arbor: University of Michigan, 2010.
- [7] 吴圆圆.用于气体传感器的恒电位仪的设计 [D].上海:复旦大学,2015.

【作者简介】

周轩宇(2003—),男,江苏盐城人,本科,研究方向: MEMS 传感器信号处理研究及微系统。

吴楚睿(1999—),男,安徽宣城人,硕士,研究方向: MEMS传感器信号处理研究及微系统。

徐大诚(1963—),男,甘肃兰州人,教授,研究方向: MEMS 传感器信号处理研究及微系统。

(收稿日期: 2024-03-26)