

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 Xuanyu WU Churui XU Dacheng

摘要

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)。

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]。

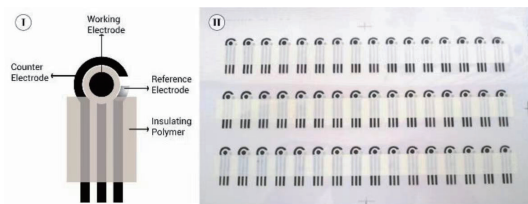


图 1 高精度生化传感器实物图

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:

$$I_F = -nFAD\left(\frac{\partial C(x,t)}{\partial x}\right)\bigg|_{x=0} \quad (1)$$

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]。

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

式中: k 为玻尔兹曼常数, B 为信号带宽, κ 为溶液导电性,

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)

式中: $\overline{i_{\max}^2}$ 是峰值法拉第电流的均方值, $\overline{i_c^2}$ 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。

$$C = \frac{1}{2\pi RF} \quad (11)$$

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。

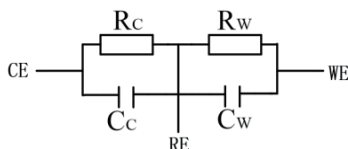


图 5 溶液电学等效模型

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。

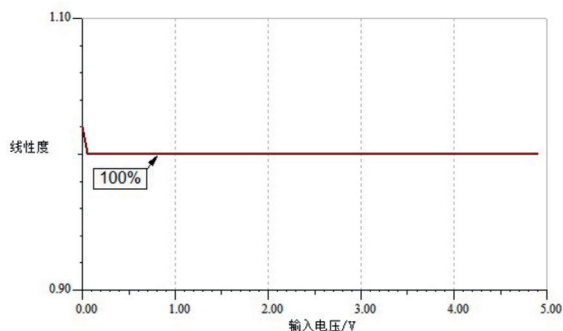


图 6 线性度的仿真结果

3.1.2 量程仿真

设置 10 nA ~ 0.1 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 / μ A	测量值 / μ A	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 μ V。

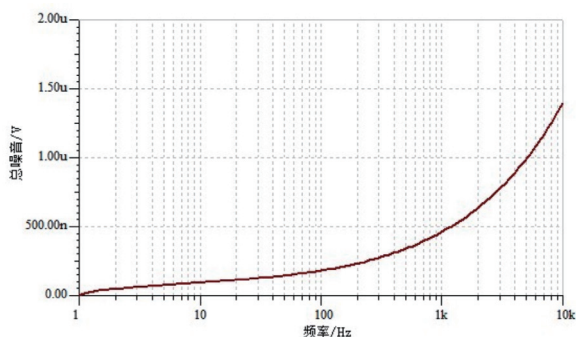


图 7 电流 - 电压转换单元噪声曲线

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。

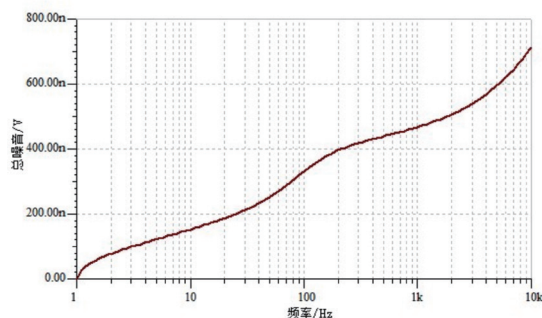


图 8 低通滤波单元噪声曲线

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。

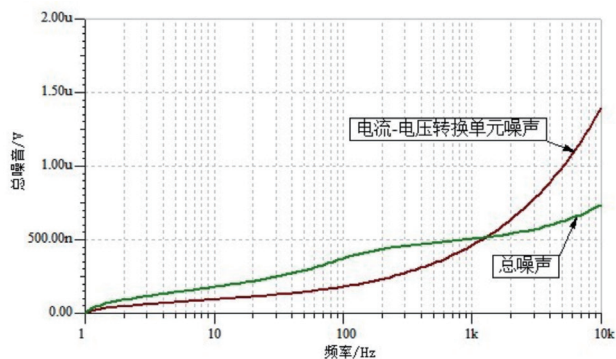


图9 系统噪声曲线

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、精准地输出生物物质反应所需要的激励电压。

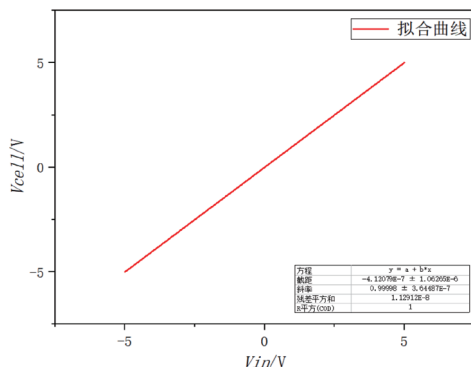


图10 线性度的测量结果

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。对于生物物质检测中产生的 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/ μ A	测量值/ μ A	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。对于生物物质检测中产生的 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物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物物质测量的场景。

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, MA Y, 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(ICIM). 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)