

记录神经细胞信号的集成微电极阵列系统设计^①

袁 丰^② * ** *** 王志功 * 徐 跃 ** ***

(* 东南大学信息科学与工程学院射频与光电集成电路研究所 南京 210096)

(** 南京邮电大学电子与光学工程学院、微电子学院 南京 210023)

(*** 南京邮电大学射频集成与微组装技术国家地方联合工程实验室 南京 210023)

摘 要 设计实现了集成信号处理电路的互补金属氧化物半导体(CMOS)神经细胞信号记录微电极阵列系统。首先,建立了电极-神经细胞界面模型,通过解析推导及仿真揭示了采用电极记录神经细胞信号的一些结论,为设计良好的微电极阵列(MEA)提供了理论依据。其次,设计了新型的跨导运算放大器(OTA),在较低的电源电压和功率下,保持了合适的增益、电源抑制比(PSRR)、共模抑制比(CMRR)和较低的噪声。再次,利用有源低频抑制放大技术,提出了一种系统拓扑结构,弥补了传统电容耦合放大结构的缺点。所设计实现系统的各项性能有较好的平衡性,为记录神经信号提供了有效的手段。

关键词 神经细胞信号记录;微电极阵列(MEA);跨导运算放大器(OTA);神经信号放大电路

0 引 言

为了深入了解大脑的意识活动,科学家和工程师们多年来一直在努力寻找这些活动的起源和生物学机制。根据解剖学知识,神经细胞的连接和相互间的通讯模式被认为是一个关键因素^[1]。在这种研究中,传统光学仪器作用甚微,而电子显微镜功能也有所受限。为更好地了解神经信号的本质,人们探索了如膜片钳和细胞染色等技术。然而,当需要对大量神经细胞进行长期、多目标和无创的检测时,上述技术都力所不及。近些年来,由于互补金属氧化物半导体(complementary metal oxide semiconductor, CMOS)技术的发展,将微电极阵列(micro-electrode array, MEA)与 CMOS 信号处理集成电路集成在一起的方法,可以实现记录神经细胞之间的信号传输。一些优秀的文献已经介绍了一些具有一定信

号时空保真度的神经信号记录系统方案。文献[2]报道了一种植入式神经信号记录前端系统。该系统的 MEA 为硅基材料,信号处理电路采用了商用微处理器芯片,虽然有不错的电路性能,但也影响了整个模块的集成度,消耗了较多的功耗,且不利于多通道集成。文献[3]则提出了一种 CMOS 工艺的神经信号放大集成电路模块,该放大电路模块采用流行的斩波技术,有良好的噪声性能。然而由于模块没有集成传感电极,其实用性能不可获知。随着集成 MEA 和信号处理电路的发展,文献[4]报道了一个完整的体外神经信号记录系统。但是该论文未展示如信号处理电路的增益、共模抑制比(common mode rejection ratio, CMRR)和电源抑制比(power supply rejection ratio, PSRR)等重要电路性能指标。2017 年,Abbott 等人^[5]在《Nature》期刊上报道了其对神经信号记录系统的研究成果。该研究在 0.35 μm 工艺的芯片上集成了从 MEA 到信号处理电路的完整

① 国家自然科学基金(61871231)和国家地方联合工程实验室开放课题(KFJJ20180206)资助项目。

② 男,1979 年生,博士,讲师;研究方向:模拟集成电路设计;联系人,E-mail: yuanf@njupt.edu.cn
(收稿日期:2019-03-09)

系统。但是该系统只适合记录细胞内动作电位,无法记录细胞外动作电位序列,无法用于理解细胞通讯的机制。文献[6]报道了一种集成了 MEA 的多通道神经信号记录系统,系统具有良好的噪声性能和高密度的电极阵列。但是该系统的功耗较高,且未能展示重要的 CMRR 和 PSRR 指标。文献[7]所实现的系统整合了 CMOS、MEA 和信号处理电路,具有相当好的噪声性能,也有较好的 CMRR 和 PSRR 性能。但该系统同时付出了增益较低、功耗较高的代价,整体性能指标不均衡。

本文提出了一种记录神经信号的微电极阵列系统,可用于对活体组织切片或者体外培养的神经细胞进行细胞电信号记录。在该系统中,具有生物相容性的微电极阵列和多通道模拟前端电路集成在同一芯片上。这种全集成的设计有助于提高模拟-数字转换器等后续信号处理模块的信噪比,有利于提高系统的可移植性,使在细胞级尺度上的神经信号记录更具可操作性。本文利用有源低频抑制放大技术,提出了一种系统结构。该系统在较低的电源电压、功率和噪声下,提供了适当的增益、较高的 PSRR

和 CMRR,各项性能有较好的平衡性。本文的组织结构如下:首先对集成微电极阵列设计进行了建模和讨论,为电极的神经信号传感理论提供了重要的结论;然后介绍了多通道神经信号记录系统的系统结构,给出了模拟记录通道的详细电路设计;最后,展示了集成微电极阵列和信号记录通道电路系统的芯片和测试结果,并对论文进行了总结。

1 神经信号记录微电极阵列系统设计

本文提出了一种用于神经信号记录的微电极阵列系统,系统结构框图如图 1 所示。系统采用双电极对结构组装成传感电极阵列。为了获得更好的生物相容性,阵列中的电极在后期都进行了修饰。兴奋的神细胞所发放的动作电位(action potential, AP)被电极感应获取;模拟多路复用器以时分多路复用的策略将来自多个电极的信号切换到数量较少的放大器,以减少通道间的串扰和系统功耗。最后,通过滤波电路消除带外噪声,优化信噪比以满足后续电路,如数模转换电路等的要求。

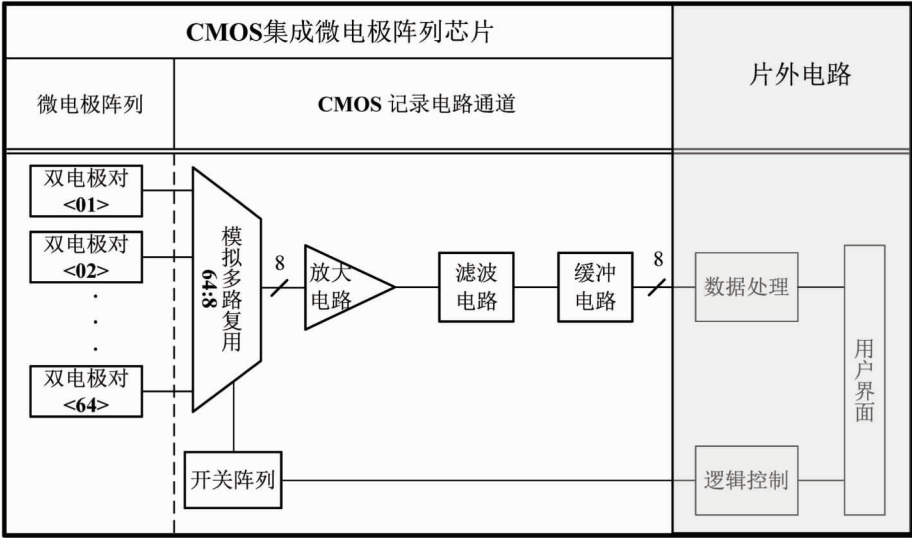


图 1 集成微电极阵列系统结构框图

1.1 神经细胞-电极界面模型

传感阵列系统采用双电极结构,包括参考电极和记录电极。在测量过程中,如果神经细胞距离记录电极足够近,当动作电位序列被激发并在轴突上传播时,记录电极可感应信号。所记录的信号幅度与

记录电极的电特性有关,如:记录电极的形状、尺寸以及神经细胞与记录电极附着的紧密程度等。显然,只有建立了细胞-电极界面模型,才能分析电极特性及其作用,定量评价不同电极的功能。图 2 所示为神经细胞-电极界面的电学模型^[8]。模型中

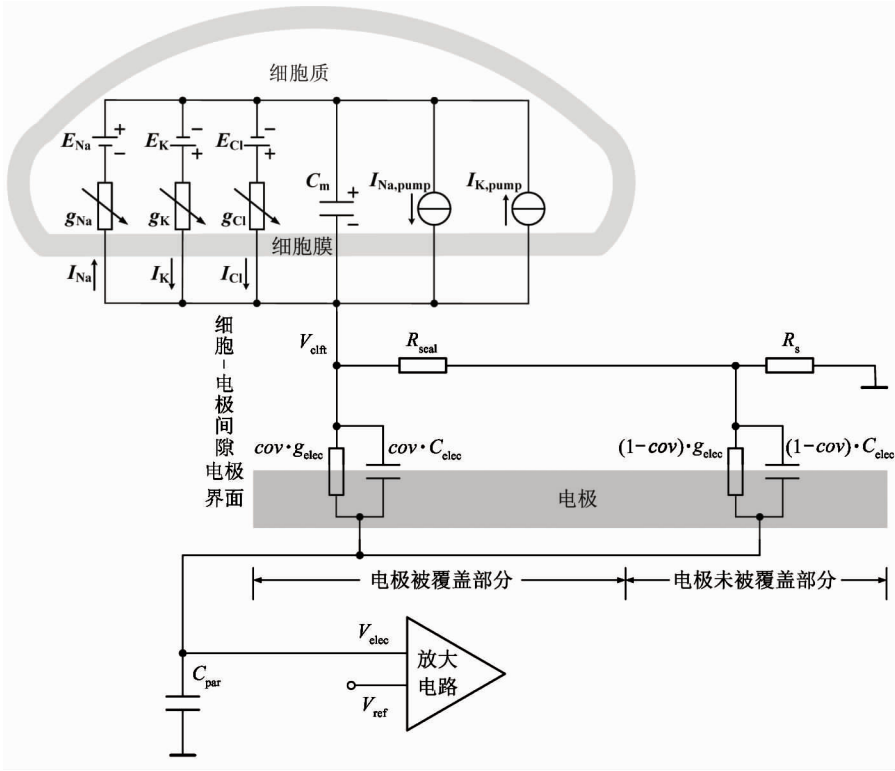


图2 细胞-电极界面等效电路模型

E_{Na} 、 E_K 、 E_{Cl} 、 g_{Na} 、 g_K 、 g_{Cl} 、 I_{Na} 、 I_K 、 I_{Cl} 、 $I_{Na,pump}$ 、 $I_{K,pump}$ 和 C_m 分别表示细胞膜上离子通道的等效电动势、等效电导、等效电流和等效电容。此外, C_{elec} 和 g_{elec} 分别表示电极的电容和电导, R_{seal} 和 R_s 分别表示电极与所附着的细胞之间间隙的中心到周围电解质溶液的电阻, 以及记录电极到参考电极的电阻。神经细胞与记录电极间隙的电压用 V_{clf} 表示, 电极上的电压为 V_{elec} (即为放大电路所需要的输入信号), V_{ref} 为参考电压。 R_{elec} 、 g_{elec} 、 C_{elec} 分别为记录电极的电阻、电导和电容。参数 cov 是指记录电极与其上神经细胞的覆盖面积的归一化值。如果记录电极完全被神经细胞所覆盖, 则参数 cov 为 1。当神经细胞完全不与电极相关联时, cov 为 0。此外, 记录通道电路的输入电容用 C_{par} 表示, 该电容中也包括从输入节点到衬底的寄生电容。

1.2 电极传感特性分析

为了合理设计电极, 有必要详细讨论各参数对神经信号记录的影响。根据图 2 的模型, 计算可得电极电压 V_{elec} 的 s 域表达式为

$$V_{elec}(s) = I_m \cdot \frac{a_0 + a_1 s + a_2 s^2}{b_0 + b_1 s + b_2 s^2 + b_3 s^3} \quad (1)$$

式中, 分子、分母多项式的系数为

$$\begin{cases} a_0 = R_{elec} R_s + cov R_{seal} R_{elec} + cov(1 - cov) R_s R_{seal} \\ a_1 = R_{elec} C_{elec} \left[\frac{R_{elec} R_s + cov R_{seal} R_{elec}}{2} + cov(1 - cov) R_s R_{seal} \right] \\ a_2 = cov(1 - cov) R_{elec}^2 R_s R_{seal} C_{elec}^2 \\ b_0 = R_{elec} + cov(1 - cov) R_{seal} \\ b_1 = \left[\frac{R_{elec} R_s + cov R_{seal} R_{elec}}{2} + cov(1 - cov) R_s R_{seal} + R_{elec}^2 \right] C_{par} + 2cov(1 - cov) R_{elec} R_{seal} C_{elec} + R_{elec}^2 C_{elec} \\ b_2 = 2R_{elec} C_{elec} \left[\frac{R_{elec} R_s + cov R_{seal} R_{elec}}{2} + cov(1 - cov) R_s R_{seal} \right] C_{par} + cov(1 - cov) R_{elec}^2 R_{seal} C_{elec}^2 \\ b_3 = cov(1 - cov) R_{elec}^2 R_s R_{seal} C_{elec}^2 C_{par} \end{cases} \quad (2)$$

其中, I_m 是细胞膜中钠、钾和钙离子通道的总电流。如果电容 C_{par} 小到可以忽略不计, 则式(1)变为

$$V_{elec}(s) = I_m \cdot R_{LF} \cdot \frac{1 - s/z}{1 - s/p} \quad (3)$$

式中,

$$\begin{cases} R_{LF} = \frac{R_{elec}R_s + covR_{seal}(R_{elec} + R_s) - cov^2R_{seal}R_s}{R_{elec} + cov(1 - cov)R_{seal}} \\ z = \frac{R_{elec}R_s + covR_{seal}(R_{elec} + R_s) - cov^2R_{seal}R_s}{(cov - 1)covC_{elec}R_{elec}R_{seal}R_s} \\ p = \frac{R_{elec} + covR_{seal} - cov^2R_{seal}}{(cov - 1)covC_{elec}R_{elec}R_{seal}} \end{cases} \quad (4)$$

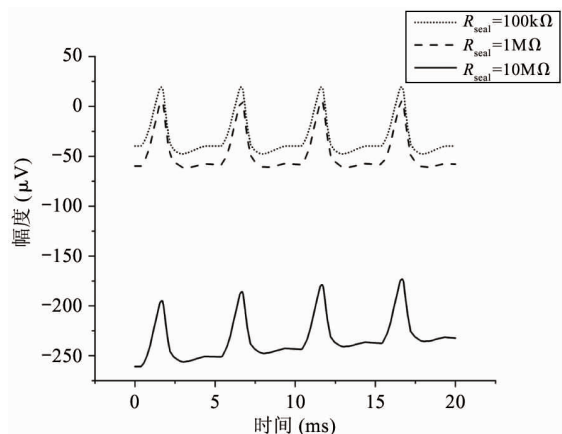
其中, R_{LF} 是电极的低频等效电阻, z 和 p 分别为 V_{elec} 表达式的零点和极点。图 3 所示为计算所得的模型中记录电极上电压信号的时域和频域曲线(相关参数的默认值设置为 $R_s = 500 \text{ k}\Omega$, $R_{seal} = 1 \text{ M}\Omega$, $g_{elec} = 2 \times 10^{-9} \text{ S}$, $C_{elec} = 10 \text{ nF}$, $I_m = 100 \text{ pA}$, $cov = 0.3$, 输入信号频率为 1 kHz)。由图 3 可见, 当参数发生波动时, 图 2 中模型的特性会发生变化, 每个参数在模型的时域和频域分析中都有其自身特有的影响作用。一般来说, 记录电极的电压 V_{elec} 在低频区为 $I_m \cdot R_{LF}$, 在高频区则稳定保持为 $I_m \cdot R_s$ 。如图 3(a) 所示, 在时域内, R_{seal} 的变化对波形的幅度几乎没有影响。从物理的角度看, R_{seal} 代表了一对神经细胞与记录电极之间贴合的紧密程度, 因此与细胞爬片的状况有明显的关系。直流偏移电压随 R_{seal} 的变化而产生较大的变化, 但如果 R_{seal} 可以设定为较低的值, 则可以降低上述直流偏移电压。在图 3(b) 中, 输入到记录电路的神经信号按比例放大, 与 R_{seal} 呈正相关。电极电压 V_{elec} 的极点随着 R_{seal} 的增大移向低频区, 而零点则保持不变。事实上, 由于高频时大部分离子电流通过记录电极, 而在低频时, 这些电流则流

过 R_{seal} , 因此在低频区 R_{seal} 具有相当大的影响力, 在高频区几乎没有影响。可见, 就动作电位而言, 其频率在 $100 \text{ Hz} \sim 10 \text{ kHz}$ 的带宽范围内, R_{seal} 值对电极电压 V_{elec} 几乎没有影响。如图 3(c)、(d) 所示, 记录电极和参考电极之间的电阻, 即 R_s , 在记录系统中起着重要作用。较高的 R_s 电阻值会使检测电极上产生较高的电压。另一个关键参数是 C_{elec} , 如图 3(e)、(f) 所示, 在 C_{elec} 较大的情况下, 大部分电流通过记录电极, 电压 V_{elec} 随 C_{elec} 的减小而增大。反之, V_{elec} 随着 C_{elec} 的增加而减小, 因为记录电极的阻抗也同样减小。参数 cov 对 V_{elec} 的函数表达式同样有重要的影响。如图 3(h) 所示, 当 cov 接近 1 时, V_{elec} 函数表达式的零点和极点移到高频区, 当 cov 等于 1 时, V_{elec} 得到最大值, 这意味着记录电极被细胞完全覆盖。如图 3(g) 所示, 在不完全覆盖(即 $cov < 1$)的情况下, 由于 2 个并联电容(这 2 个并联电容分别对应于记录电极的未覆盖部分和覆盖部分)的分压, 电极电压 V_{elec} 有所衰减。此外, 如图 3(h) 所示, 在低于极点的频域, V_{elec} 与参数 cov 成正比例; 而在高于零点的频域, V_{elec} 与参数 cov 无关。

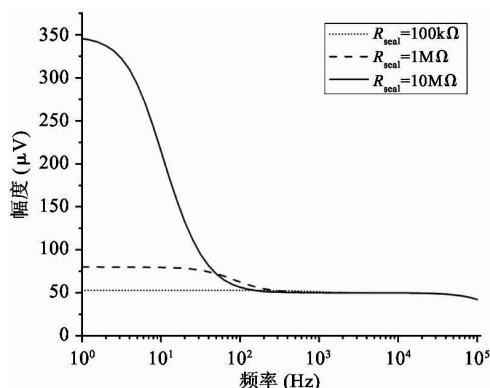
1.3 记录通道电路

1.3.1 低频有源抑制仪表放大结构

如图 2 所示, 每个记录通道都包含多级结构, 其放大器模块如图 4 所示。A2 为常见的轨到轨放大器, 被用于作为输入/输出缓冲器, A1 为低功耗低噪声跨导运算放大器(operational transconductance amplifier, OTA), 其原理图如图 5 所示。输入缓冲器后



(a) 参数 R_{seal} 的时域分析



(b) 参数 R_{seal} 的频域分析

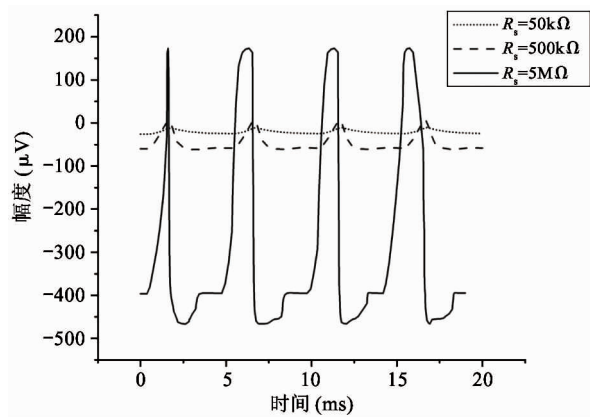
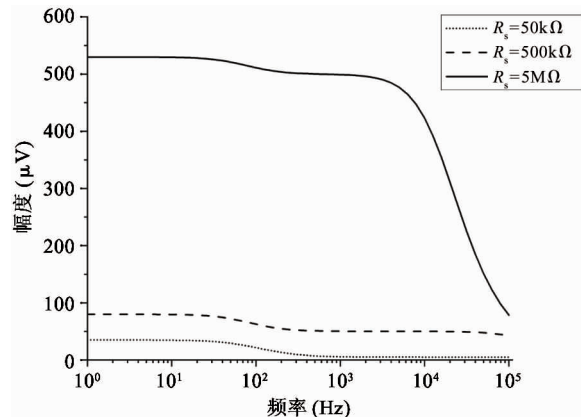
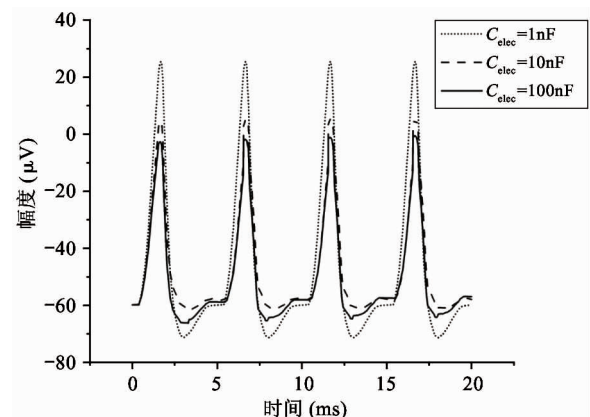
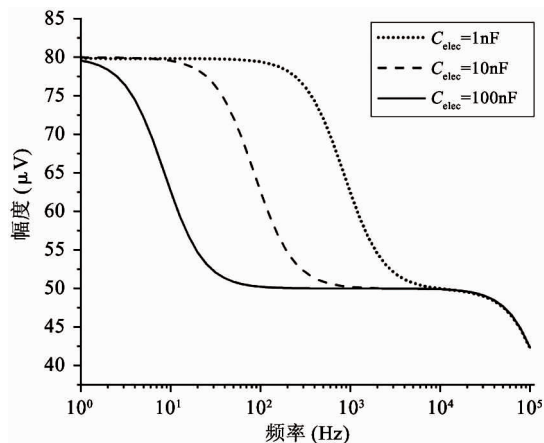
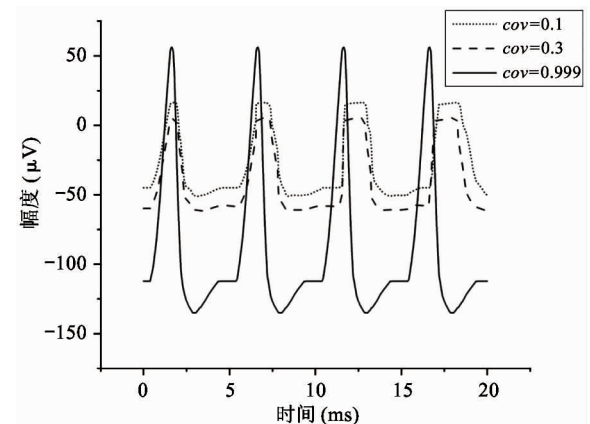
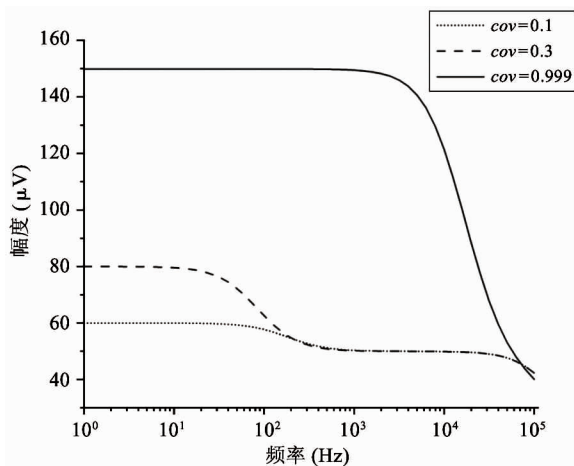
(c) 参数 R_s 的时域分析(d) 参数 R_s 的频域分析(e) 参数 C_{elec} 的时域分析(f) 参数 C_{elec} 的频域分析(g) 参数 cov 的时域分析(h) 参数 cov 的频域分析

图3 模型参数时域和频域分析

面的 RC 网络是高通滤波电路,用于消除直流偏移。输出缓冲器前的 4 个 OTA 中的 3 个构成仪表放大结构,另外的 1 个构成反馈回路,提供有源低频抑制

(active low-frequency suppression, ALFS)^[9,10]。如图 6 所示,ALFS 将仪表放大电路输出的低频分量馈送到输入端,以抵消低频成分,多数情况下为 100 Hz

以下的噪声或环境干扰信号。利用拉普拉斯变换, 由图 6 分析可得输出:

$$X_{\text{out}}(s) = \frac{-A(s)}{1 - A(s)F(s)}X_{\text{in}}(s) + \frac{1}{1 - A(s)F(s)}N_{\text{LF}}(s) \quad (5)$$

式中, $X_{\text{in}}(s)$ 和 $X_{\text{out}}(s)$ 分别为输入信号和输出信号, $N_{\text{LF}}(s)$ 为加性噪声。 $A(s)$ 为仪表放大电路的增益, $F(s)$ 为被设计为低通滤波的反馈电路的传输函数, 其截止频率设为 $f_{\text{L,LP}} (\approx 100 \text{ Hz})$, $N_{\text{LF}}(s)$ 代表低频噪声, 其中最重要的成分是闪烁噪声。如图 7 所示, 与输入信号 $X_{\text{in}}(s)$ 相比, $N_{\text{LF}(s)}$ 的信号频谱位于低频区。在 $f < f_{\text{L,LP}}$ 的频带内, 将环路增益 $A(s)F(s)$ 设置为远大于 1, 则在该频域内的输出信号为

$$X_{\text{out}}(s) \cong \frac{1}{F(s)}X_{\text{in}}(s) - \frac{1}{A(s)F(s)}N_{\text{LF}}(s) \quad (6)$$

式(6)右边的第1项可以省略,因为记录的神经信号(即动作电位)在低于 $f_{L,IP}$ 的频域中几乎没有信息。此外,噪声 $N_{IF}(s)$ 衰减 $1/A(s)F(s)$ 。在频带

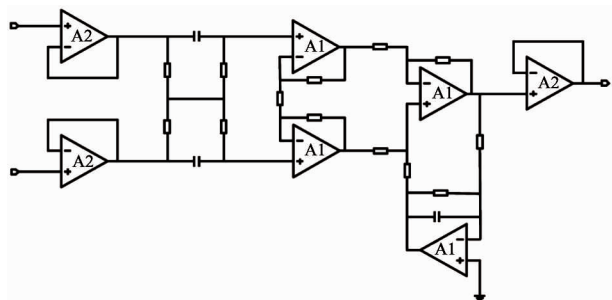


图4 放大电路模块结构图

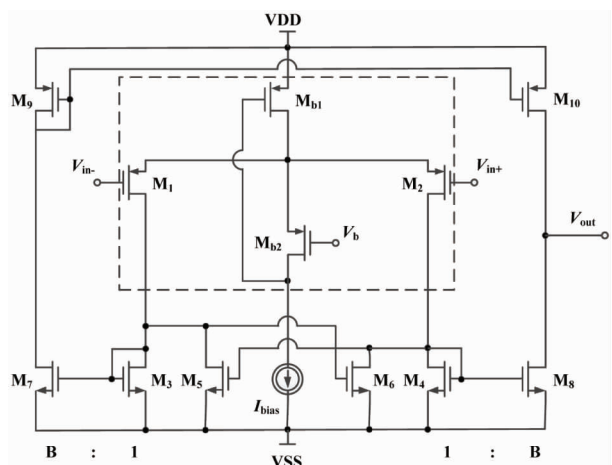


图5 低功耗低噪声 OTA

$f_{\text{neural, L}} < f < f_{\text{neural, H}}$ ($f_{\text{neural, L}}$ 和 $f_{\text{neural, H}}$ 分别是动作电位序列的最小和最大频率)内,将环路增益 $A(s)F(s)$ 设置为远小于 1,则式(6)可简化为

$$X_{\text{out}}(s) \cong -A(s)X_{\text{in}}(s) + N_{\text{IF}}(s) \quad (7)$$

式(7)右边的第2项可以省略,因为 $N_{LF}(s)$ 是频率低于 $f_{L,LP}$ 的低频噪声,不影响输出信号。此外,输入信号神经信号 $x_{in}(s)$ 按预期放大。可见,ALFS对低频噪声有抑制作用,而对神经细胞信号有放大作用。

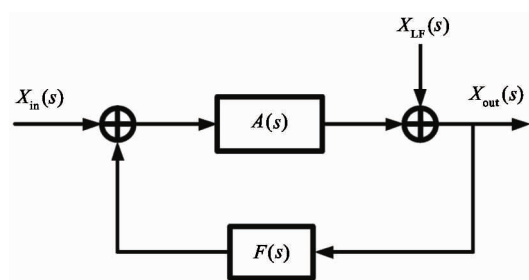


图 6 有源低频抑制信号流图

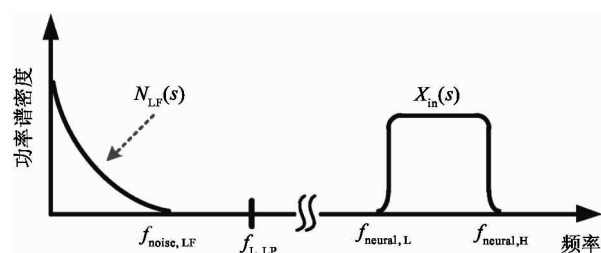


图7 神经信号和干扰噪声的功率谱密度示意图

1.3.2 低电压低功耗 OTA

图 5 显示了神经放大器中使用的 OTA 的电路原理图。电路由 2 级组成:第 1 级为低功耗负电阻增益增强结构组成的 AB 类输入级^[11],第 2 级是常见的带电流镜负载的共源增益级。该 OTA 的直流总增益为

$$A_{\text{DC}} = \frac{g_{\text{m1},2}}{g_{\text{ds1},2} + g_{\text{ds4}} + g_{\text{ds6}}} \cdot \frac{g_{\text{m8}}}{g_{\text{ds8}} + g_{\text{ds10}}} \quad (8)$$

式中,匹配的输入管 M_1 和 M_2 跨导为 $g_{m1} = g_{m2} = g_{m1,2}$;此外, $g_{m3} = g_{m4} = \dots = g_{m8}, g_{m9} = g_{m10}$ 。源漏沟道电导 $g_{ds1} = g_{ds2} = g_{ds1,2}$;此外, $g_{ds3} = g_{ds4} = \dots = g_{ds8}, g_{ds9} = g_{ds10}$ 。实际上,晶体管 $M_1、M_2、M_5$ 和 M_6 会构成一个正反馈环路,其闭环增益 A_{cl} 为

$$A_{\text{cl}} = \frac{g_{\text{m6}}}{g_{\text{m4}} + g_{\text{ds4}} + g_{\text{ds6}} + g_{\text{ds12}}} \quad (9)$$

为确保电路的稳定性,该表达式必须保证小于1。显然,该条件只要 $g_{m4} = g_{m6}$ 即可保证。该 OTA 的输入等效热噪声为

$$\overline{v_{in}^2} = 2 \left(\frac{8}{3} kT \right) \cdot \left(\frac{1}{g_{m1,2}^2} \right) \cdot \left[g_{m1,2} + \left(1 + \frac{1}{B} \right) g_{m3,4} + \frac{g_{m9,10}}{B^2} \right] \quad (10)$$

式中, k 为玻尔兹曼常量, T 为温度(单位为 K), B 为图 4 中电流镜的比例系数。由上式可见,为了降低噪声,有必要提高输入管的跨导,并且减小电流镜电路中 MOS 管的跨导。为输入管选择一个较大的宽长比 $(W/L)_{1,2}$, 驱动 $M_{1,2}$ 进入深度弱反型状态,以获得较高的跨导 $g_{m1,2}$ 。为了使 $g_{m3,4}$ 和 $g_{m9,10}$ 远低于 $g_{m1,2}$, 可增加 $M_{3,8}$ 的长度,并减小其宽度,使栅极面积保持相对较大的值。通过调节 $M_{3,8}$ 使其工作在强反型区,可实现低跨导。在讨论低频信号时,比如神经细胞信号记录,闪烁噪声是一个更加难以处理的问题。由于 PMOS 晶体管的闪烁噪声通常比同条件下 NMOS 晶体管低 1 到 2 个数量级,因此选择 NMOS 晶体管作为输入器件比较合适。在工艺确定的情况下,通常选择晶体管的宽度、长度和偏压来控制其工作状态。鉴于偏压与传递函数、信号摆幅、线性度和电流效率等其他重要电路性能之间存在复杂的权衡关系,在恒定偏压下增大栅极面积显得更为实用。通过最大化 $M_{1,2}$ 和 $M_{3,8}$ 的栅极面积,可减少闪烁噪声。当然,通过最大化晶体管栅极面积来降低闪烁噪声,存在的主要缺点是栅极电容的增加以及由此产生的稳定性问题。通过增加米勒电容,可以补偿相位裕度,使其保持在 45° 左右。输入晶体管对 $M_{1,2}$ 的闪烁噪声可通过从噪声模型^[12] 推导噪声功率谱密度来估计。

$$S_{I_d} = \frac{K_F \cdot I_d^{A_F}}{f^{E_F} C_{ox} W L_{eff}} \quad (11)$$

式中, S_{I_d} 为漏电流的闪烁噪声谱密度, K_F 为闪烁噪声系数, A_F 为闪烁噪声指数, E_F 为闪烁噪声频率指数, L_{eff} 为晶体管栅极的有效长度。等效输入栅极电压噪声可由漏电流噪声计算得出:

$$S_{V_g} = \frac{S_{I_d}}{g_m^2} \quad (12)$$

在弱反型区,漏电流公式可用公式表示为 $I_d \approx I_0 e^{qV_g/n_2 kT}$, 其中 n_2 是氧化层电容和耗尽区电容之比, 考虑到反型层电容 C_{inv} 远小于耗尽层电容 C_d 和 C_{ox} 之和, 则 n_2 可表示为 $n_2 = C_{ox} + C_d/C_{ox}$ 。因此:

$$g_m \cong q I_d C_{ox} / kT (C_{ox} + C_d) \quad (13)$$

联立式(11)、(12)和(13),可解得栅极等效输入闪烁噪声为

$$S_{V_g} = \left(\frac{C_{inv}}{C_{inv} + C_d + C_{ox}} \right)^2 \frac{1}{C_{ox}^2} \frac{q^2 N_{ot}}{W L_{eff}} \frac{1}{f} \quad (14)$$

若设 $K_F = (C_{inv}^2 / C_{ox}^3) (1/n_2^4) (q/kT)^2 q^2 N_{ot}$, $A_F = 2$, $E_F = 1$, 及 N_{ot} 为氧化层缺陷的等效密度。对比式(14)和强反型工作区时的闪烁噪声^[13], 可以发现,当输入管 $M_{1,2}$ 工作在反型区时,OTA 的闪烁噪声有明显降低。

2 实验结果及分析

2.1 集成 CMOS 信号记录电路的微电极阵列芯片

系统芯片采用 $0.5 \mu\text{m}$ CMOS 工艺制作。如图 8(a) 所示,整个芯片与 PCB 板粘合,电路区用二甲基硅氧烷(dimethylsiloxane, PDMS)封装,只留 MEA 区域暴露在外,位于芯片中心。然后,在芯片周围贴附上培养皿,提供一个封闭的容器来容纳神经细胞和培养基。如前所述,微电极阵列经过修饰后,所有电极都镀上金,因而具有良好的生物相容性。记录电极形状为八边形,电极间距为 $100 \mu\text{m}$, 如图 8(d)、(e) 所示。

2.2 数据及分析

在设计和实现中,电极尺寸和间隔的选择基于如下考虑:一是考虑到细胞体的直径一般在 $5 \sim 150 \mu\text{m}$ 范围内;二是根据前文对电极的建模分析,电极电压 V_{elec} 的值随 C_{elec} 的减小而增大。实验采用 Agilent4284A Precise LCR Meter 测量仪测试电极的电气特性,数据如图 8 所示。很明显,被测电极呈容性阻抗,且具有兆欧级阻抗值。芯片上集成有 8 个信号记录通道。图 9 显示了以预设的动作电位序列作为输入源,所记录的瞬态输出信号。图 10 为输出动作电位序列。表 1 总结了系统的相关性能,并进行了比较。

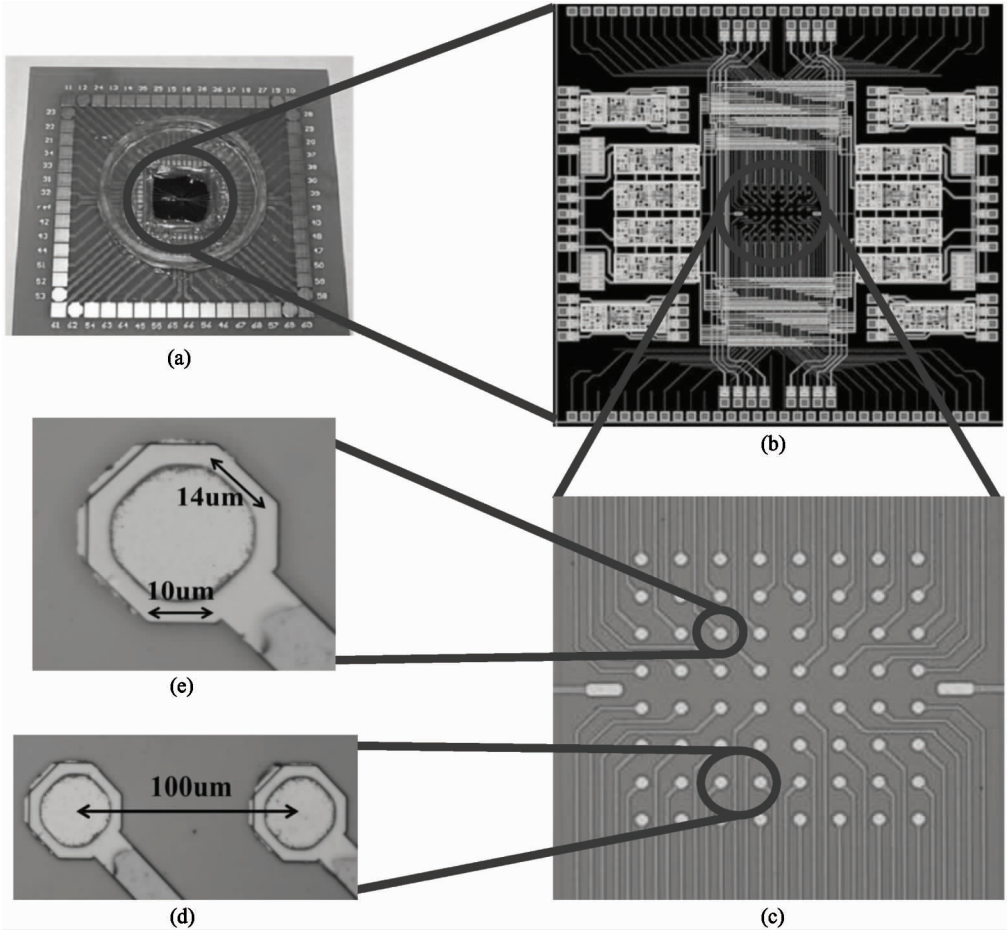
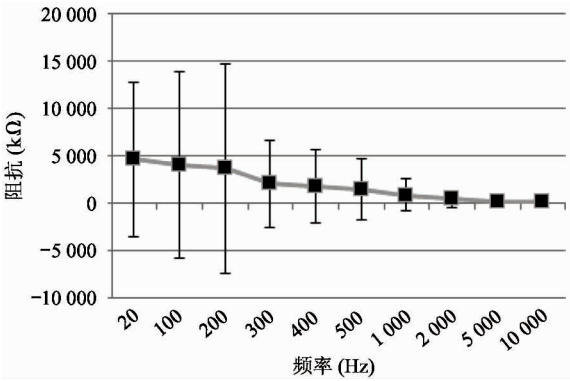
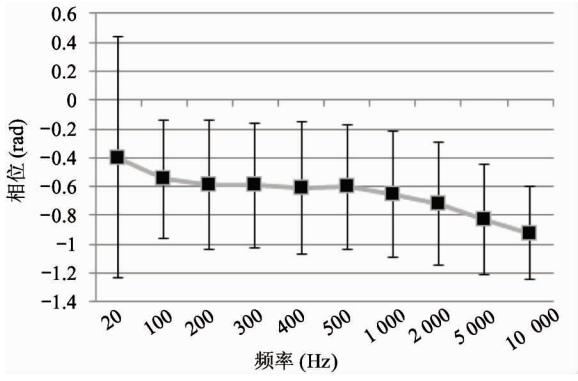


图 8 集成 CMOS 信号记录电路的微电极阵列芯片系统



(a) 电极阻抗的平均模值



(b) 电极阻抗的平均相位

图 9 阻抗测试曲线

3 结 论

本文提出了一种集成了 CMOS 微电极阵列和信号处理电路芯片的神经细胞信号记录系统。在所建

立的电极-神经细胞界面模型基础上,对其进行了分析,为设计优化电极、提高记录系统的信噪比提供了依据。同时,设计实现了低功耗、低噪声、高 PSRR 和 CMRR 的跨导运算放大电路,并构成低频有源抑制仪表放大结构。该结构不仅消除了直流偏移和其

表 1 系统性能总结及对比

参数	文献[4]	文献[5]	文献[6]	文献[7]	本文
工艺(μm)	0.5	0.35	0.18	0.13	0.5
电源电压(V)	5	5	1.8/3.3	1.2/1.8	$\pm 1.2/5$
芯片面积(mm^2)	6.5×5.4	4×4	42.6	0.12 *	5×5
探测电极尺寸(μm^2)	4.5×4.5	75×75	14×14	12×12	704
探测电极间距(μm)	7.8	126	25.5	20	100
单个通道增益(dB)	44	51.5	48	34 ~ 68	47
单个通道带宽(kHz)	2	1 ~ 5	100 ~ 10	300 ~ 10	100 ~ 6.5
单个通道功耗(μW)	5 125	12 **	2.3	49	27
单个通道等效输入参考噪声(μV_{rms})	>50	250	10	6.36	11.9
单个通道放大电路共模抑制比(dB)	/	/	/	>60	>80
单个通道放大电路电源抑制比(dB)	/	/	/	>70	>90

注: * 单通道面积 0.12 mm^2 ; ** 单个单元功耗 12 μW

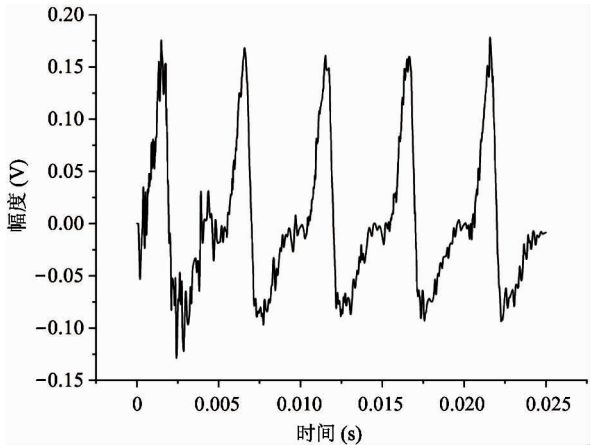


图 10 输出动作电位序列

他低频噪声,还避免了耦合电容器的面积消耗过大的问题。在模型理论分析指导下设计的微电极阵列和所提出的信号处理电路所构成的系统,具有较好的综合性能,各项指标平衡,具备在体外环境下捕捉神经细胞生理活动信号的能力。

参考文献

[1] Kandel E R, Schwartz J H, Jessell T M. Principles of Neural Science[M]. New York:McGraw-Hill, 2000

[2] Huang B J, Gui Y, Zhang X, et al. A smart 16-channel front-end system for extracellular neural recording[C] // 2010 Asia Pacific Conference on Postgraduate Research in Microelectronics and Electronics (Prime Asia), Paphos, Cyprus, 2010: 408-411

[3] Luo D, Zhang M, Wang Z. Design of a low noise neural

recording amplifier for closed-loop neuromodulation applications [C] // 2018 IEEE International Symposium on Circuits and Systems (ISCAS), Florence, Italy, 2018, doi: 10.1109/ISCAS.2018.8351280

[4] Eversmann B, Jenkner M, Hofmann F, et al. A 128 × 128 CMOS biosensor array for extracellular recording of neural activity[J]. *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, 2003, 38(12):2306-2317

[5] Abbott J, Ye T, Qin L, et al. CMOS nanoelectrode array for all-electrical intracellular electrophysiological imaging [J]. *Nature Nanotechnology*, 2017, 12(5):460-466

[6] Tsai D, Yuste R, Shepard K L. Statistically reconstructed multiplexing for very dense, high-channel-count acquisition systems[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, 2018, 12(1):13-23

[7] Lopez C M, Putzeys J, Raducanu B C, et al. A neural probe with up to 966 electrodes and up to 384 configurable channels in 0.13 μm SOI CMOS[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, 2017, 11(3):510-522

[8] Izhikevich E M. Simple model of spiking neurons[J]. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 2003, 14(6):1569-1572

[9] Gosselin B, Sawan M, Chapman C A. A low-power integrated bio-amplifier with active low-frequency suppression [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, 2007, 1(3):184-192

[10] Steyaert M S J, Sansen W M C, Zhong Y C. A mi-

- cropower low-noise monolithic instrumentation amplifier for medical purposes [J]. *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, 1987, 22(6):1163-1168
- [11] Carvajal R G, Ramirez-Angulo J, Lopez-Martin A J, et al. The flipped voltage follower: auseful cell for low-voltage low power circuit design [J]. *IEEE Transactions on Circuits Systems I*, 2005, 52(7):1276-1291
- [12] Chang J, Abidi A A, Viswanathan C R. Flicker noise in CMOS transistors from subthreshold to strong inversion at various temperatures [J]. *IEEE Transactions on Electron Devices*, 1994, 41(11):1965-1971
- [13] Nemirovsky Y, Brouk I, Jakobson C G. 1/f noise in CMOS transistors for analog applications [J]. *IEEE Transactions on Electron Devices*, 2001, 48(5):921-927

An integrated microelectrode array system for neural signals recording

Yuan Feng^{* ** ***}, Wang Zhigong^{*}, Xu Yue^{** ***}

(^{*} Institute of RF-&OE-ICs, Southeast University, Nanjing 210096)

(^{**} College of Electronic and Optical Engineering and College of Microelectronics, Nanjing University of Posts and Telecommunications, Nanjing 210023)

(^{***} National and Local Joint Engineering Laboratory of RF Integration and Micro-Assembly Technology, Nanjing University of Posts and Telecommunications, Nanjing 210023)

Abstract

A complementary metal oxide semiconductor (CMOS) neural signal recording microelectrode array system integrated with signal processing circuits is introduced in this work. A model of the electrode-neuron interface is built. The analytic derivation and simulation results provide a theoretical basis for the design of the micro-electrode array (MEA). A new low power operational trans-conductance amplifier (OTA) is designed to decrease the power supply voltage, power consumption and the noise while keeping the gain, power supply rejection ratio (PSRR) and common mode rejection ratio (CMRR) at a high value. Using the active low-frequency suppression instrument amplification technique, the proposed system topology addresses a disadvantage of the conventional capacitive coupling structure which occupies a large area. A prototype is fabricated which provides an effective method for vitro neural studies.

Key words: neural signal recording, micro-electrode array (MEA), operational trans-conductance amplifier (OTA), neural signal amplifier