Research Advances of Front-End Amplifier for Nanopore Sensors*

WU Lingzhi[1,4], NIE Shenzhi[2], LIU Qi[2], TANG Lihua[3], MA Qianli[2]*
(1.College of Science, Nanjing University of Posts and Telecommunications, Nanjing Jiangsu 210023, China; 2.College of Integrated Circuit Science and Engineering, Nanjing University of Posts and Telecommunications, Nanjing Jiangsu 210023, China; 3.School of Computer Science, Nanjing University of Posts and Telecommunications, Nanjing Jiangsu 210023, China; 4.National Laboratory of Solid State Microstructures, Nanjing University, Nanjing Jiangsu 210093, China)

Abstract: With the advantages of high sensitivity and low cost, nanopore technology is widely used for the real-time monitoring of nucleic acids, proteins and varied targets, which holds broad application prospects in fields of disease diagnosis and public health. Nanopore sensing primarily relies on the ionic current changes induced by single molecule translocating through nanopores to achieve single molecule detection. However, the acquisition and identification of its weak signals still pose technical challenges. Thus, nanopore sensors typically employ low-noise front-end amplification circuits to obtain high signal-to-noise ratio signals. Here, has research progress of front-end amplification circuits for nanopore sensors is reviewed, and the design optimization for resistive, capacitive, and integrated amplifiers is discussed, along with the bandwidth gain and signal-to-noise ratio. With the continuous advancement of micro/nano fabrication and electronic technologies, the front-end amplification circuits will evolve toward high gain, low noise, high-integration and low power consumption for the future rapid detection in various scenarios.

Key words: nanopore sensors; single molecule; front-end amplification; low-noise
EEACC: 7230 **doi**: 10.3969/j.issn.1004-1699.2026.09.001

纳米孔传感器前端放大电路研究进展*

武灵芝[1,4], 聂慎之[2], 刘 琪[2], 汤丽华[3], 马千里[2]*
(1.南京邮电大学理学院, 江苏 南京 210023; 2.南京邮电大学集成电路科学与工程学院, 江苏 南京 210023; 3.南京邮电大学计算机学院, 江苏 南京 210023; 4.南京大学固体微结构物理全国重点实验室, 江苏 南京 210093)

摘 要: 凭借高灵敏和低成本优势, 纳米孔传感技术广泛用于核酸, 蛋白质等实时监测, 在疾病诊疗和公共卫生等领域的应用前景广阔。纳米孔传感主要基于目标分子在纳米孔中易位时引起的离子电流变化, 实现单分子水平的信号检测, 但其微弱信号的采集与识别, 仍存在技术挑战, 因此纳米孔传感器一般通过低噪声的前端放大电路进行信号放大采集, 提高信噪比, 实现单分子传感。综述了纳米孔传感前端放大电路的研究进展, 从电路结构出发, 讨论了电阻式、电容式和集成式放大器的设计优化、带宽、增益及信噪比等技术特点。随着微纳加工和电子技术的日益提升, 前端放大电路将向着高增益、低噪声、高集成度和低功耗方向发展, 适应未来多种环境下快速检测需求。

关键词: 纳米孔传感器; 单分子; 前置放大器; 低噪音
中图分类号: TP212.3 **文献标识码**: A **文章编号**: 1004-1699(2026)09-1921-10

纳米孔传感器在许多领域都有广泛的应用, 尤其在基因测序、单分子检测和疾病诊断等领域受到广泛关注[1-5]。作为一种新型的单分子技术, 纳米孔传感器主体结构由纳米级孔道及其两侧的电解质溶液体系构成。如图 1 所示, 两个电解液腔室通过含单个纳米孔的薄膜分隔开, 当目标分子在电场驱动下通过孔道时, 会引起瞬态离子电流的幅度、持续时间或频率等特征变化, 从而实现对单分子的高灵敏度检测。根据材质不同, 目前纳米孔主要分为固态孔和生物孔两大类[6-7]。生物孔主要由天然蛋白质(如 α-hemolysin, MspA 等)自组装形成, 嵌入脂质双分子层中形成离子通道。生物孔的优势在于天然分子识别精度高, 但其机械强度和环境耐受性较低[8]。固态纳米孔通常采用微纳加工技术在氮化硅等材料上打孔, 其优势在于机械稳定性高、形貌可控性强, 易于集成 CMOS 芯片实现微型化系统[9]。

当前, 如何提升纳米孔离子电流的信号分辨率是研究热点[10-12]。对固态孔和生物孔, 其核心任务都是捕捉微小的电流瞬时变化, 进行高带宽记录。在图 1 中, 当分子通过纳米孔时, 会引起孔内离子电

项目来源: 南京大学固体微结构物理全国重点实验室开放课题项目; 江苏省研究生科研实践创新计划项目(26CXJH2006)
收稿日期: 2025-07-05 **修改日期**: 2025-08-29

流的瞬时波动,形成一个个电流脉冲信号,通过脉冲信号的幅值和持续时间等信息可以实现分子识别与特征解析。由于这些瞬时脉冲电信号非常微弱,且伴随着强背景噪声,因此纳米孔传感检测电路必须具备高增益、高带宽、低噪声和宽动态范围,以确保能够准确捕捉微弱信号变化[13]。

目前纳米孔传感器一般采用前端放大电路对微弱电信号进行放大,同时尽可能降低自身产生的噪声干扰,然后经过低通滤波器(Low Pass Filter,LPF)和模数转换器(Digital/Analogue Conversion,DAC),跟踪离子电流的瞬时变化,信号覆盖全频段[14-15]。由于离子通道的强噪音背景,研究人员提出了多种信号放大和降噪措施,如采用差分放大结构,优化偏置电流,以及利用反馈控制技术实现噪声平衡。同时分子跨膜输运时,往往速度快,时间短,因此前端放大器还需要具备高带宽和快速响应特性,避免信号失真[12,16-18]。早期传感系统多采用分立元件搭建放大电路,这种方案存在体积大、功耗高及降噪性能有限等缺点,难以满足纳米孔检测的高通量和低成本需求。随着微电子工艺的发展,前端放大电路逐渐采用高增益跨阻放大器(Transimpedance Amplifier,TIA),放大器与反馈元件相连,形成特定的电路拓扑结构,实现电流到电压的转换,符合欧姆定律。为了优化设计,通常将纳米孔等效为典型的 RC 电路模型。如图 1 所示,模型中 C_{mem} 表示纳米孔的膜电容(pF 级),R 表示纳米孔的膜电阻(GΩ 级);电解质溶液到电极间的接触电阻和电容分别记为 R_s 和 C_e,激励电压 V_{ce} 施加于纳米孔装置两侧[19]。该模型简化了整流效应等复杂电化学行为,一般用于纳米孔放大器的电路分析和性能估算,主要分析 RC 回路时间常数对带宽和噪声的影响,对前端电路的参数优化有指导意义。

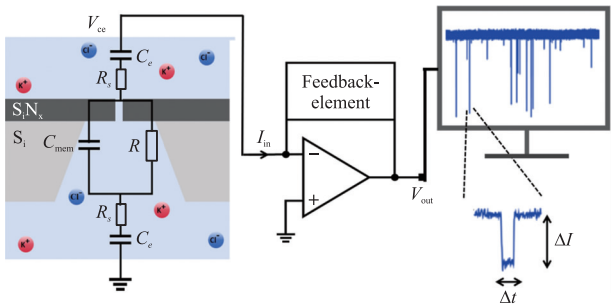


图 1 纳米孔传感等效电路示意图

前端电路放大微弱电流信号,同时抑制噪声干扰并维持高带宽响应。目前跨阻放大器反馈元件主要分为两类,包括电阻式和电容式。对于电阻式,跨阻增益取决于电阻值。因为纳米孔电流放大需要高增益和低输入基准噪声,所以需要大的反馈电阻,通常在千兆欧级(kMΩ)。由于兆欧级电阻难以集成在小芯片上,通常采用伪电阻和开关电阻作为反馈元件,实现其电路性能[20-21]。对于电容式,其拓扑结构占用集成电路面积小,噪声性能好,受到设计者青睐。电容反馈架构分为离散时间方法(Discrete-Time,DT)和连续时间方法(Continuous-Time,CT)。采用电容反馈的 TIA 需要搭配复杂的补偿电路来消除电容上的电荷积累,且 DT 和 CT 在频率适用范围上均存局限,如 DT 适配低频场景,CT 更适合高频应用,这使得电路设计需在带宽拓展与噪声抑制间权衡取舍[22]。为满足纳米孔测量对高增益、低噪声的严苛要求,跨阻放大器设计需在反馈网络、电路拓扑结构及集成工艺方面持续创新。

1 跨阻放大器设计

跨阻放大器 TIA 被定义为一种灵敏且快速的电流测量设备,通常将较弱的输入电流信号转换为相当大的输出电压[23-24]。近年来,先进的 TIA 设计在各种应用中越来越受欢迎,例如粒子物理学和辐射探测器、小型磁共振波谱和生物传感器等[25-26]。由于不同的应用场景对 TIA 的性能参数有自己的要求,因此引发了在不同的场景下 TIA 的改进和设计。在纳米孔传感系统中,跨阻放大器主要实现将微弱的离子电流信号转换为便于后续处理的电压信号。其工作原理是利用反馈元件将输入电流转换为输出电压,输出电压与输入电流成一定比例,从而实现电信号的放大。由于需要高增益与低输入噪声,反馈元件的选择与设计对 TIA 性能起着决定性作用。通过放大器虚短和虚断的特性,利用负反馈的原理,使得电流通过反馈元素转化为电压,进行放大输出。跨阻放大器由于设计简单,便于在增益、带宽、噪声和功耗等指标上进行设计优化,所以被广泛运用于纳米孔信号前端测量电路中[21,27]。

在跨阻放大器设计过程中,TIA 增益定义为其输出电压与输入电流的比率,TIA 带宽定义为 TIA 增益比为其直流值下降 3 dB 时的最高频率,输入参考噪声电流则由输出有效值噪声电压除以跨阻增益的电流值来确定,所以反馈元件是决定 TIA 性能的关键部分[28-29]。根据反馈元件的不同,跨阻放大器可以分为电阻式和电容式,如图 2 所示。对于传统电阻式的跨阻放大器,通常在恒定的偏置电压下工作,待测样本通过纳米孔时引起通道的阻抗变化,从而使基线电流发生瞬时波动,由于放大器虚断的特性,其同向输入端阻抗可做无穷大,变化的电流就流

向阻抗较小的反馈元件端，当放大器的开环增益远大于 1 时，反馈元件阻值就能决定整个跨阻增益[29]。因此，输出电压可用如下公式简化表示：

$$V_{\text{out}}=I_{\text{in}}R_f \tag{1}$$

式中：R_f 为反馈电阻，I_{in} 为输入电流。对于控制系统而言，跨阻放大器是一个稳定的负反馈系统，它降低了跨阻增益对开环增益变化的敏感度，对于输入电流而言，负反馈降低了输入阻抗，对纳米孔电流影响较小。对于输出电压而言，负反馈同时也降低了输出阻抗，减少了对后级低通滤波等电路的影响[8]。

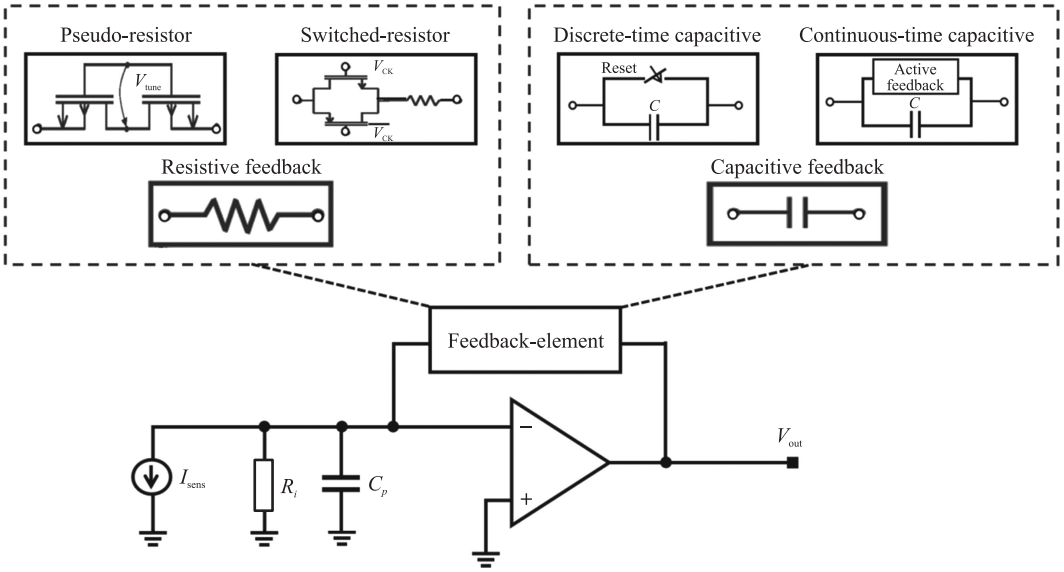


图 2　带有不同反馈元素的跨阻放大器。

纳米孔检测过程中，若要 1 nA 的离子电流信号对应输出为 1 V 的电压信号，由欧姆定律知，需要 1 GΩ 的反馈电阻。如此大的反馈电阻不仅会占用大部分的电路面积，还伴随着较大的旁路电容 C_p，这会严重削弱放大器的带宽。考虑到寄生电容的影响，跨阻放大器的输出电压如下所示[22]：

$$V_{\text{out}}=I_{\text{in}}\times R_f\times\frac{1}{1+sR_fC_p} \tag{2}$$

式中：R_f 为反馈电阻，I_{in} 为输入电流，C_p 为并联电容。从噪声视角看，跨阻放大器的输入参考电流噪声密度如下所示[22]：

$$\bar{I}^2_{n,\text{in}}=\frac{4kT}{R_f}+2q\times I_{\text{in}}+\bar{V}^2_{n,\text{in-amp}}\times\left[\frac{1}{R_f^2}+s^2(C_{\text{in}}+C_p)^2\right] \tag{3}$$

式中：是 I_{in} 输入电流，$\bar{V}^2_{n,\text{in-amp}}$ 是放大器的输入参考噪声，k 是玻尔兹曼参数，T 是绝对温度，$2q\times I_{\text{in}}$ 代表着输入设备的散粒噪声（Shot Noise），输入电阻的影响可以在计算的时候忽略。这表明电阻反馈式的跨阻放大器在实现高增益、低噪声的同时伴随着带宽性能的削弱，但其简洁的设计布局依旧值得采用[30]。

如上所述，电阻反馈式的放大器会有较大的反馈电阻 R_f，会影响带宽，还会占用较大的面积，这不利于 CMOS 电路的实现，也会限制分立元件搭建的跨阻放大器的应用。电容反馈跨阻放大器可以消除上述限制，其采用无热噪声的元件，如电容器。相较于电阻式跨阻放大器，电容式具有更低的输入参考噪声，因此在信号检测领域更受青睐。电容式的跨阻放大器的输出电压是输入电流在时间上的积分，如下公式所示[22]：

$$V_{\text{out}}=\frac{1}{C_f}\int_0^{T_{\text{int}}}I_{\text{in}}\mathrm{d}t \tag{4}$$

式中：C_f 是反馈电容，T_{int} 是积分时间，I_{in} 是输入电流。从公式可知，输入电流与输出电压呈非线性关系。采用反馈电容不仅能最小化反馈元件面积、避免电阻热噪声，还可实现高带宽特性。但积分器存在固有缺陷，当传感器检测到大基线电流或其他电流信号时，电容电荷快速积累却无法释放，易导致输出饱和，缩短传感器有效工作时间。

为了解决上述问题，目前电容式的跨阻放大器结构主要有离散时间型和连续时间型。在离散时间型中，如图 2 所示，常通过集成复位开关来定期清除反馈元件上累积的电荷，以确保系统的稳定性和准确性。在连续时间系统中，为了防止输出饱和并消除基线电流，通常引入直流消除电路。这类连续时间型的拓扑结构，主要采用了一种积分器与微分器相结合的架构，这样的设计有助于更好地控制信号的动态特性和频率响应。尽管如此，每种设计都有其优缺点，要和具体应用场景匹配，从而达到最佳的信号放大效果。

2 电阻反馈式跨阻放大器

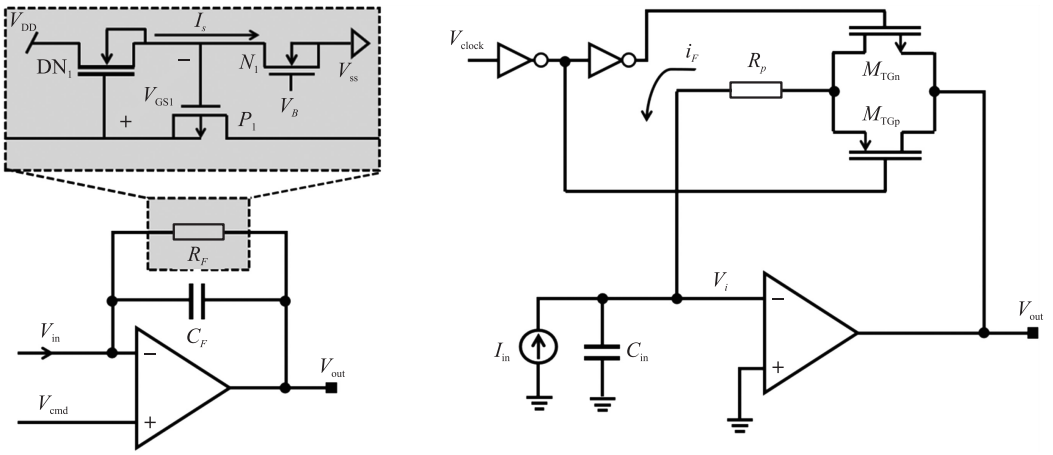
如上所述,基于电阻反馈元件的 TIA,电路结构简单,但是对于高增益需求的设计,则要求高阻值的电阻,这通常会带来较大的热噪声和寄生电容,寄生电容会削弱电路的带宽,需要额外并联反馈电阻 C_f 来改善带宽和噪声,大阻值的电阻占用的面积也会更大,所以研究者开发了伪电阻和开关电阻作为反馈元件,实现普通欧姆电阻无法实现的电路性能。

2.1 伪电阻

伪电阻在传感领域有其独特的地位,能够提供可调的高阻值电阻,并作为欧姆电阻的高效替代品[31-33]。伪电阻利用二极管在连接 MOS 晶体管的弱反向区域工作的电阻行为。然而,由于伪电阻易受工艺和温度变化的影响,研究者提出了新的方法来改进伪电阻设计,以达到理想的性能。例如,Djekic 等[34-35]使用伪电流镜来减少工艺、电压和温度变化的影响,并串联多个伪电阻元件,显著提高了跨阻特性的线性度。将改进后的多单元伪电阻用作电阻反馈 TIA 的反馈元件,实现了欧姆电阻所能达到的极限噪声水平。因此,它已成为设计高性能 TIA 以满足生物传感等应用的有效方法。Kim 等[32]提出了一种新颖的伪电阻跨阻放大器(pr-TIA),通过使用不受体效应影响的深 N 阱 NMOS 晶体管,显著减小了反馈电阻的尺寸,从而允许在给定芯片面积上集成更多的 DNA 检测模拟前端电路。该 pr-TIA 的电路原理图见图 3(a)。该电路由 PMOS 晶体管(P_1)、NMOS 晶体管(N_1)和无体效应的深 N 阱 NMOS 晶体管(DN_1)组成。通过调节 N_1 栅极电压 V_B,可以产生流过 DN_1 的电流 I_S,该电路在 0.35 μm CMOS 工艺下制造,并用于直径为 1.5 nm 的 α-溶血素蛋白纳米孔来检测单链 DNA。该传感器的增益为 48.1 MΩ,输入参考噪声电流为 3.15 pA_{rms},功耗为 471 μW,检测传感器占用的芯片面积为 0.011 23 mm^2。与使用 50 MΩ 高聚合电阻反馈的跨阻放大器相比,这种新型传感器将有效芯片面积减少了近 90%,为实现高通量 DNA 分析的多通道纳米孔传感器阵列铺平了道路。

2.2 开关电阻

由于 pr-TIA 通常对工艺和温度变化非常敏感,工艺和温度的变化会导致伪电阻阻值漂移,可能需要复杂的校准电路以维持跨阻增益的高效率,并保障电流检测的高精准度。为了解决上述问题,Centurelli 等首次利用开关电阻(Switched Resistor,SR)作为跨阻放大器的反馈元件,这种技术可以使高电阻倍增系数高达几千,有效减轻了寄生电容对等效电阻值的有害影响[21]。其提出的 TIA 架构如图 3(b)所示,该电路的核心是传统的单级运算跨导放大器,并通过 SR 技术实现分流反馈电阻。该设计实现数字可调跨阻增益,具有极大的调谐范围(超过 80 dB),并且增益最大值高达 10 GΩ[21]。SR 技术的工作原理是使用传输门开关和多晶硅电阻串联,由数字可调时钟信号控制。通过串联的平均电流随着时钟信号的占空比而变化,导致电路的等效电导发生相应的变化。电导与时钟信号的占空比成正比,可以使用数字控制信号灵活调整电路电导[21,36]。此外,Centurelli 等[21]还优化了运算跨阻放大器的设计,该电路采用商用 130 nm CMOS 工艺设计,其芯片面积为 0.007 2 mm^2,仿真结果显示,在 0.6 V 的工作电压下,其输入参考电流谱噪声最低可达 1.67 fA/$\sqrt{\text{Hz}}$,总功耗为 0.9 μW。与伪电阻器反馈元件相比,该 TIA 具有较低的输入噪声和较低功耗。



(a) 采用V_{GS}常数的伪电阻的跨阻放大器的原理图,其中C_f采用70 fF来保证跨阻放大器的稳定性

(b) 开关电阻跨阻放大器的原理图

图 3 电路反馈式跨阻放大器原理图

3　电容反馈式跨阻放大器

3.1　离散时间型

目前电容式跨阻放大器的结构主要有离散时间型和连续时间型。针对电容式电荷易饱和现象，在离散时间方法中，增加一个复位开关，通过电容的周期性复位来清除存储在反馈电容器中的电荷，防止运算放大器饱和。在连续时间方法中，引入一个主动反馈回路，通过消除输入端的基线电流来来解决放大器的电荷饱和问题。

典型的离散时间方法通过在反馈电容两侧添加复位开关来消除电容电荷易饱和现象，在短周期复位时，可以释放反馈电容两侧的累积电荷，防止输出饱和。复位的同时也会丢失有用信号，因此需要合理地设计使复位时间最小而系统又不受电荷累计的影响。由本文式(4)可知，反馈电容 C_f 的大小与输出电压成反比，即与增益成反比，可以使用较小的 C_f 来改善增益，但此时复位开关会引入很大的复位噪声(KTC)和电荷注入噪声[22]。尽管复位开关的泄漏电流无法完全避免，但通过添加反向偏置检测二极管，复位开关的泄漏电流补偿可以得到优化和改进。

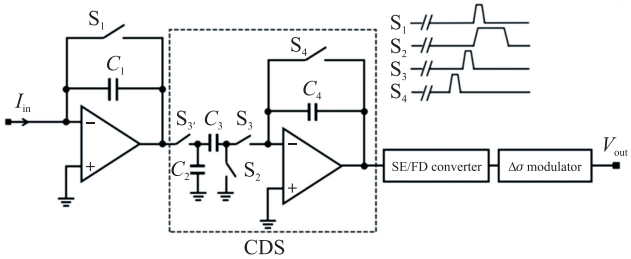
离散时间方法通常受到前端电路中的 KTC 噪声和反馈高频噪声的影响，可以通过相关双采样(Correlated Double Sampling，CDS)技术消除偏移和闪烁噪声对输出的影响。CDS 的工作原理是对输入信号进行两次采样，第一次采样仅包含低频噪声和偏移，第二次采样是低频噪声和信号的总和。Bennati 等提出了一种离散时间型模拟前端电路[37]，如图 4(a)所示，该电路采用积分器和微分器相结合的结构。在室温和 1 kHz 的工作频段下，该电路的均方根噪声均低于 150 fA_{rms}。该方法为纳米阵列多路复用的数字输出提供了可能，通过使用过采样比可以实现噪声和带宽之间的权衡，实现了相关双重采样方案的同时减少 $1/f$ 噪声。

3.2　连续时间型

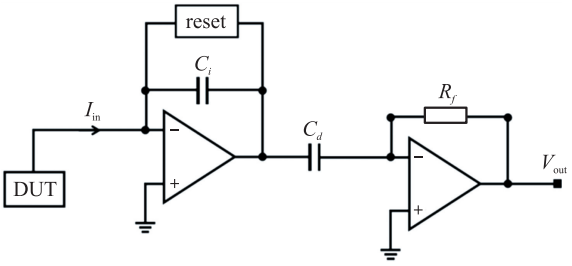
离散时间型跨阻放大器受限于复位开关的泄漏电流和噪声折叠，不适用于高频应用。相比之下，连续时间方法中引入了一个主动反馈回路，通过消除输入端的基线电流来解决放大器的饱和问题，使 TIA 可以用于高频场景。这类 TIA 一般由积分器和微分器构成：输入电流经积分器积分后，其输出需微分器处理以恢复输入信号信息，确保在目标信号带宽内维持恒定的增益。其典型的积分微分架构的公式为[22]：

$$V_{out}=I_{in}R_f\frac{C_d}{C_i} \tag{5}$$

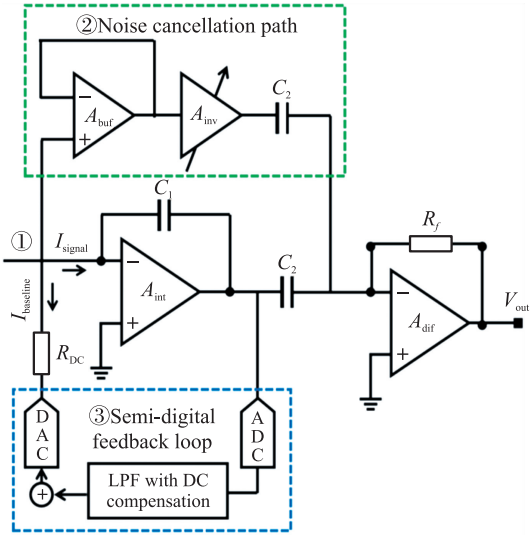
式中：I_{in}是输入电流，R_f 是反馈电阻，C_i 是积分电容，C_d 是微分电容。从等式中可以发现，输出电压与输入电流有很好的线性关系，整个模拟前端电路的增益不再只取决于反馈电阻 R_f。因此 Ferrari 等[38-40]提出了一种基于标准 CMOS 0.35 μm 技术的超高灵敏跨阻放大器，适用于检测来自分子和纳米器件系统的电流信号。如图 4(b)所示，该设计结合了积分器与微分器的架构，在这种架构下，运算放大器的反馈电阻被一个电容所取代，获得一个大带宽积分放大器，随



(a) 基于相关双采样的离散时间型电容反馈跨阻放大器[36]



(b) 积分微分跨阻放大器(I-D-TIA)原理图[39]



(c) 采用消噪技术的HSD-TIA的架构，其中包含三个路径，分别为用于放大中频输入电流的信号路径，用于放大低频分量的半数字反馈环路和用于去除积分器的电压噪声的前馈噪声消除路径[41]

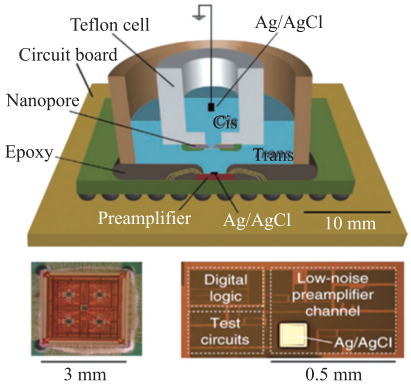
图 4

后连接的是一个差分放大器,以恢复输入电流和输出电压之间所需的关系,提供了一个低阻抗路径并移除积分电容上的电荷积累[40]。该模型还采用主动电流缩减技术,实现了高达吉欧级(GΩ)的等效电阻值,同时该电阻值在电流方向变化时保持高度线性,其散粒噪声电流水平在低静态电流条件下,远低于同等阻值的物理电阻,极大地降低了噪声干扰,输入等效电流谱噪声低至 4 fA/$\sqrt{\text{Hz}}$。同时通过嵌套米勒补偿网络,确保了系统在数兆赫兹(MHz)带宽内的稳定性[40]。这些特性使得该放大器成为生理环境检测的理想选择。

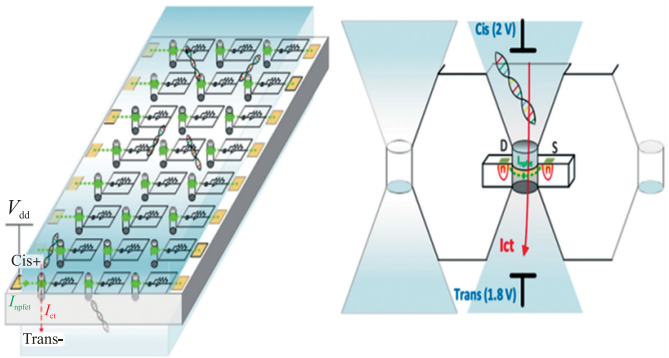
带直流反馈回路的 TIA 不需要复位开关,是实现低噪声和高带宽的连续测量的一种方法,然而反馈环路的有限带宽使得阶跃输入电流需要具有较长的稳定时间,例如在磷脂双分子层中插入蛋白孔,见证了输入发生突变时,输出稳定所需的过渡时间。Hsu 等[41-42]提出了一种采用混合半数字反馈网络的跨阻放大器(Hybrid Semi-Digital TIA,HSD-TIA),用于检测由单链 DNA(ssDNA)通过纳米孔时产生的微小电流信号,同时利用半数字反馈回路释放基线电流。如图 4(c)所示,HSD-TIA 包含三个路径:①信号路径,用于放大中频输入电流,该信号路径由一个电容反馈积分器组成,该积分器与一个微分器级联以获得高增益带宽,而高截止带宽是通过将积分器上的直流极点与微分器上的直流零点相消而得到的;②半数字反馈环路,用于放电低频分量,包括基线电流和闪烁噪声;③前端噪声消除路径,用于去除积分器的电压噪声[42]。当检测到阶跃输入时,该放大器通过自适应调整直流补偿电流来实现快速稳定的响应。同时采用噪声消除技术降低由寄生输入电容引起的总输入参考电流噪声。测量结果表明,该放大器的中频增益为 31.6 MΩ,带宽为 950 kHz,输入参考电流谱噪声为 8.5 fA/$\sqrt{\text{Hz}}$,噪声消除技术使输入参考电流噪声幅度降低至原来的 1/2[42]。该实验中,蛋白质纳米孔插入脂质双层,通过该放大器,信号输入输出稳定响应,实现了 ssDNA 的易位信号检测。

4 集成式跨阻放大器

近年来,跨阻放大器作为前端电路的核心模块,其设计逐渐从分立元件向高度集成化方向演进。集成化不仅是技术发展的必然选择,更是推动纳米孔传感迈向便携化、高通量等实际应用的关键驱动力[43-44]。特别是 CMOS 技术的成熟,可以将纳米孔传感器与前端放大电路集成于单一芯片[45-46]。如图 5(a)所示,Rosenstein 等[47]开发了一种低噪声纳米孔跨阻放大测量平台(CMOS-integrated nanopore platform,CNP),将 CMOS 前置放大器与氮化硅薄膜中的固态纳米孔集成在一起,在 1 MHz 的带宽下实现了高信噪比的数据采集。该平台采用 0.13 μm CMOS 工艺制作 3 mm×3 mm 集成电路,包含 8 个低噪声前置放大器,利用有源低噪声电流源实现了伺服环路,从而产生一个增益为 100 MΩ 的闭环电路。利用这一平台进行 DNA 短链分子的纳米孔实验,可以捕获短至微秒级的瞬态信号,更好地用于纳米孔单分子水平检测。接着,Shekar 等[48]提出了能够在 10 MHz 的带宽下实现低噪声信号检测的 CNP 放大器。通过 CMOS 集成超薄氮化硅纳米孔进行放大测量,实现了 ssDNA 易位信号测量,时间分辨率达到 100 ns。此外,Uddin 等[49]通过将固态纳米孔和偏置电极集成到 CMOS 平台上,并选用 Al_2O_3 优化膜材料以提高性能,实现了高带宽和低噪声的纳米



(a) CNP平台示意图; 包括一个8通道CMOS电压钳电流前置放大器的光学显微图和一个前端放大电路的放大图像[46]



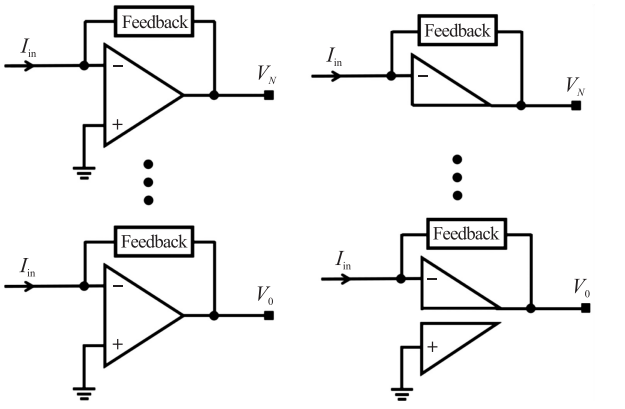
(b) 在CMOS工艺中, 具有集成读出接口的纳米孔FET, 以及纳米孔FET横截面[49]

图 5 集成式跨阻放大器

孔传感器。综合考虑噪声在不同频段的主要来源和纳米孔测量装置的不同部分对噪声的贡献,有助于根据实验条件设计合理的纳米孔测量装置。

同样地,Lin 等提出了一种针对纳米孔场效应晶体管(Nanopore FETs,NPFET)传感器阵列的高通量、高带宽的读出 IC 设计[50]。如图 5(b)所示,其采用 0.18 μm CMOS 工艺制造,具有 32 个 NPFET 接口电路,单通道面积仅 0.004 6 mm^2,功耗为 1.59 mW/通道,多路复用至 8 个并行模拟输出,每个单独通道实现 10 MHz 带宽,读出接口可同时执行记录和自动背景校准,以补偿各个 NPFET 阈值电压的偏移和漂移,从而无需单独的校验步骤或占用面积的 DAC,并且在实验中成功分离低频漂移(100 Hz)与高频信号(10 kHz)。NPFET 通过电极进行液态门控,当分子过孔时,会引起漏极与源节点之间的通道电流发生变化,基于通道电流的变化来分析过孔分子。这种集成化设计显著降低了电极与放大器之间的寄生电容,同时抑制了系统噪声,为离子电流信号采集奠定基础,可用于高通量 DNA 或蛋白质测序。

目前多通道阵列的集成已成为纳米孔分子器件的发展趋势。不过面积是制约多通道集成放大器的因素之一。在设计运算放大器时,可以考虑采用半共享放大器结构来减少放大单元的面积。半共享放大器设计是一种提高可扩展性的方法,图 6(a)和图 6(b)分别为独立运算放大器和半共享运算放大器结构图。与使用独立运算放大器相比,半共享运算放大器为多个半部分反相共享运算放大器设计的同相侧。这种方法将硅面积和功耗降低了近一半,从而为大规模阵列纳米孔设计做准备。如 Mulberry



(a) 使用独立运算放大器的多通道跨阻放大器

(b) 半共享运算放大器结构的跨阻放大器,其原理是放大器的多个反向输入端共用一个同向输入端,以减少放大单元的面积;它可以在单个芯片上将放大器数量增加一倍,从而为大规模阵列纳米孔设计做准备

图 6　独立运算放大器与半共享运算放大器比较

等[51]提出了一种基于半共享运算放大器结构的 TIA 设计,旨在实现高密度、低功耗的皮安级电流检测,适用于生物传感器的大规模阵列应用,采用 0.35 μm CMOS 工艺,实现 1 024 通道 TIA 阵列(32×32排布),总面积小于 1 mm^2。放大器阵列在跨阻增益方面表现出高线性度(高增益为 7.00 mV/pA,低增益为 0.86 mV/pA),输入参考噪声为 415 fA/$\sqrt{Hz}$,适用于皮安级信号检测。归功于晶体管尺寸匹配,全阵列电压失配标准差仅 1.65 mV。带宽为 4.4 kHz,满足生物传感器典型需求(<20 kHz)。该技术对于制造更大的纳米孔阵列用于高通量生物传感至关重要。

5　总结与展望

近年来,随着纳米孔技术在基因测序、蛋白质识别以及病原监测等领域的广泛应用,纳米孔传感前端放大电路不断完善和商业化。如纳米孔测序仪是国内外市场的研发热点。自 2014 年起,牛津纳米孔公司(Oxford Nanopore Technologies,ONT)陆续推出了 MinION,GridION,PromethION 等系列测序仪,具有便携、测序快以及可实现样本全长测序等优点。2021 年,齐碳科技推出国内首款商业化纳米孔基因测序仪 QNome-3841 等系列产品,开启了纳米孔测序国产化时代。除了测序,实验室纳米孔单通道检测主要是在膜片钳技术上发展起来,通常包括膜片钳放大器和数模转换器,具有低噪声,高分辨和自动化等特点,如美国 Axon 公司的 Axon 200B、700B 系列,以及德国 HEKA 公司的 EPC-9、EPC-10 等产品。近期欧洲 Element 公司推出了一款最小的膜片钳放大器 ePatch,体积小巧,功能完备,无需电源,用 USB 接口连接电脑后即可使用,操作简便,满足了纳米孔单分子传感器便携化,多场景的应用需求。

纳米孔传感是一项新兴且极具前景的技术,其前端放大电路研究仍处于发展中,其核心在于解决纳米孔传感器输出的微弱电流信号的放大、噪声抑制以及动态响应等问题,更好地发挥其高灵敏、高通量和实时检测能力,实现临床诊疗等需求。因此前端放大电路的设计与优化是纳米孔传感器发展的核心内容。本文主要纳米孔跨阻放大器的设计和参数比较,见表 1。

从中进一步看出,集成化与微型化是未来的发展趋势。通过 CMOS 工艺,前端电路已实现传感、放大、滤波和模数转换模块的集成,大幅降低了系统体积与功耗。多通道阵列设计的突破,提升了检测通量,为基因或蛋白质高通量测序提供了可行性。此外,半数

字反馈回路等混合架构的出现,兼顾了模拟电路的高灵敏度与数字电路的灵活调控能力,进一步推动了系统的实用化进程。当然,集成化实现过程中仍面临诸多技术瓶颈。首先,高增益与宽带宽的平衡问题尚未完全解决,反馈元件(电阻/电容)的寄生效应仍制约着高频性能;其次,复杂生物环境(如脂质双层中的基线漂移)对电路稳定性以及传感器提出更高要求;此外,多通道集成中的串扰抑制、高阻值集成、工艺偏差补偿以及生产成本控制仍需进一步优化。未来集成化将围绕材料创新、智能算法融合及多功能扩展展开。通过微电子、人工智能和生物工程跨学科融合,这一技术有望在单分子诊断、个性化医疗及环境实时监测中实现革命性突破,为人类健康和公共卫生医疗提供更强有力的监测工具。

表 1 纳米孔跨阻放大器设计和主要参数表

文献	类型	应用	工艺	增益	噪音	带宽	功耗
[32]	伪电阻	DNA	0.35 μm	48.1 MΩ	3.15 pA_{rms}	5 kHz	471 μW
[21]	开关电阻	/	130 nm	10 GΩ	1.67 fA/ $\sqrt{Hz}$	/	0.9 μW
[37]	离散时间型	β-cyclodextrin	0.35 μm	/	150 fA_{rms}	1 kHz	/
[42]	连续时间型	DNA	0.35 μm	31.6 MΩ	8.5 fA/ $\sqrt{Hz}$	950 kHz	/
[47]	集成式	λ-DNA	0.13 μm	/	/	1 MHz	/
[50]	集成式	DNA	0.18 μm	/	/	10 MHz	1.59 mW
[51]	集成式	/	0.35 μm	7.00 mV/pA	415 fA/ $\sqrt{Hz}$	4.4 kHz	/

参考文献:

[1] Li M Y, Jiang J, Li J G, et al. Nanopore Approaches for Single-Molecule Temporal Omics: Promises and Challenges [J]. Nature Methods, 2025, 22(2): 241-253.

[2] Ji C M, Feng X Y, Huang Y W, et al. The Applications of Nanopore Sequencing Technology in Animal and Human Virus Research[J]. Viruses, 2024, 16(5): 798.

[3] Li Z Q, Huang L Q, Wang K, et al. Developing Solid-State Single-, Arrayed-, and Composite-Nanopore Sensors for Biochemical Sensing Applications[J]. Accounts of Materials Research, 2024, 5(6): 761-771.

[4] Motone K, Kontogiorgos-Heintz D, Wee J, et al. Multi-Pass, Single-Molecule Nanopore Reading of Long Protein Strands[J]. Nature, 2024, 633(8030): 662-669.

[5] Jin Y, Wang J, Tang R, et al. Nucleic Acid-Based Biological Nanopore Sensing Strategies for Tumor Marker Detection[J]. Langmuir, 2024, 40(41): 21327-21340.

[6] Drndić M. 20 Years of Solid-State Nanopores[J]. Nature Reviews Physics, 2021, 3(9): 606.

[7] Cao C, Long Y T. Biological Nanopores: Confined Spaces for Electrochemical Single-Molecule Analysis [J]. Accounts of Chemical Research, 2018, 51(2): 331-341.

[8] Mayer S F, Cao C, Dal Peraro M. Biological Nanopores for Single-Molecule Sensing [J]. iScience, 2022, 25(4): 104145.

[9] Fried J P, Swett J L, Nadappuram B P, et al. In situ Solid-State Nanopore Fabrication[J]. Chemical Society Reviews, 2021, 50(8): 4974-4992.

[10] Khalid M A U, Ahamed M A, Dong M, et al. Hydrogel Interfaced Glass Nanopore for High-Resolution Sizing of Short DNA Fragments[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2025, 268(15): 116895.

[11] Fologea D, Uplinger J, Thomas B, et al. Slowing DNA Translocation in a Solid-State Nanopore[J]. Nano Letters, 2005, 5(9): 1734-1737.

[12] Zhang Y, Zhao J, Kan Y, et al. Concentration Effects on Capture rate and Translocation Configuration of Nanopore-Based DNA Detection[J]. Electrophoresis, 2020, 41(16-17): 1523-1528.

[13] Venta K, Shemer G, Puster M, et al. Differentiation of Short, Single-Stranded DNA Homopolymers in Solid-State Nanopores[J]. ACS nano, 2013, 7(5): 4629-4636.

[14] Fragasso A, Schmid S, Dekker C. Comparing Current Noise in Biological and Solid-State Nanopores[J]. ACS Nano, 2020, 14(2): 1338-1349.

[15] Hsu C L, Hall D A. A Current-Measurement front-end with 160 dB Dynamic Range and 7 ppm INL[C]//2018 IEEE International Solid-State Circuits Conference-(ISSCC), San Francisco, CA, USA, IEEE, 2018: 326-3328.

[16] Bao W, Chen J, Peng S, et al. Recent Advances in DNA Biosensors[C]//2021 3rd International Academic Exchange Conference on Science and Technology Innovation (IAECST), Guangzhou, China, IEEE, 2021: 1096-1101.

[17] Taherzadeh-Sani M, Hussaini S M H, Rezaee-Dehsorkh H, et al. A 170-dB Ω CMOS TIA with 52-pA Input-Referred Noise and 1-MHz Bandwidth for Very Low Current Sensing[J]. IEEE Transactions on Very Large Scale Integration (VLSI) Systems, 2017, 25(5): 1756-1766.

[18] He S,Liu Y,Fang S,et al. Solid-State Nanopore DNA Sequencing:Advances,Challenges and Prospects[J]. Coordination Chemistry Reviews,2024,510(1):215816.

[19] Liu X,Fan Q,Chen Z,et al. A Review and Analysis of Current-Mode Biosensing front-end ICs for Nanopore-Based DNA Sequencing[J]. Frontiers in Electronics,2022,3:1071132.

[20] Häberle M,Djekic D,Krüger D,et al. An Integrator-Differentiator Transimpedance Amplifier Using Tunable Linearized High-Value Multi-Element Pseudo-Resistors[J]. IEEE Transactions on Circuits and Systems I:Regular Papers,2022,69(8):3150-3163.

[21] Centurelli F,Fava A,Scotti G,et al. 80 dB Tuning Range Transimpedance Amplifier Exploiting the Switched-Resistor Approach[J]. AEU-International Journal of Electronics and Communications,2022,149:154196.

[22] Awan M A,Wang B,Quadir N A,et al. Review and Analysis of CMOS Current Readout Circuits for Biosensing Applications[C]//2021 IEEE International Symposium on Circuits and Systems (ISCAS), Daegu, South Korea, IEEE,2021:1-5.

[23] Personick S D. Receiver Design for Optical Fiber Systems[J]. Proceedings of the IEEE,1977,65(12):1670-1678.

[24] Li Y Q,Yu J Y,Ge D Y. An Analog Multiplier Implemented by a Single Operational Transresistance Amplifier[J]. Chinese Journal of Electron Devices,2024,47(2):358-363.

[25] Ghanad M A,Dehollain C. A sub 1 dB NF High Dynamic Range Low-Input Impedance CMOS Amplifier[C]//2016 IEEE 59th International Midwest Symposium on Circuits and Systems(MWSCAS),Abu Dhabi,United Arab Emirates,IEEE,2016:1-4.

[26] Romanova A,Barzdenas V. A Review of Modern CMOS Transimpedance Amplifiers for OTDR Applications[J]. Electronics,2019,8(10):1073.

[27] Kim D,Goldstein B,Tang W,et al. Noise Analysis and Performance Comparison of Low Current Measurement Systems for Biomedical Applications[J]. IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems,2013,7(1):52-62.

[28] Hermans C,Steyaert M. Broadband Opto-Electrical Receivers in Standard CMOS[M]. Dordrecht,The Netherland:Springer Publishing Company,2007:5-250.

[29] Ying D,Hall D A. Current Sensing Front-Ends:A Review and Design Guidance[J]. IEEE Sensors Journal,2021,21(20):22329-22346.

[30] Das N,Mandal N,Sekhar P K,et al. Signal Processing for Single Biomolecule Identification Using Nanopores:A Review[J]. IEEE Sensors Journal, 2021, 21(11):12808-12820.

[31] Hsu Y P,Liu Z,Hella M M. A 68 dB THD,0.6 mm^2 Active Area Biosignal Acquisition System with a 40-320 Hz Duty-Cycle Controlled Filter[J]. IEEE Transactions on Circuits and Systems I:Regular Papers,2020,67(1):48-59.

[32] Kim J,Pedrotti K,Dunbar W B. An Area-Efficient Low-Noise CMOS DNA Detection Sensor for Multichannel Nanopore Applications[J]. Sensors and Actuators B:Chemical,2013,176:1051-1055.

[33] Djekic D,Ortmanns M,Fantner G,et al. A Tunable,Robust Pseudo-Resistor with Enhanced Linearity for Scanning Ion-Conductance Microscopy[C]//2016 IEEE International Symposium on Circuits and Systems(ISCAS),Montreal,QC,Canada,IEEE,2016:842-845.

[34] Tajalli A,Leblebici Y,Brauer E. Implementing Ultra-High-Value Floating Tunable CMOS Resistors[J]. Electronics Letters,2008,44(5):349-351.

[35] Djekic D,Fantner G,Lips K,et al. A 0.1% THD,1-MΩ to 1-GΩ Tunable,Temperature-Compensated Transimpedance Amplifier Using a Multi-Element Pseudo-Resistor[J]. IEEE Journal of Solid-State Circuits,2018,53(7):1913-1923.

[36] Centurelli F,Fava A,Scotti G,et al. Distributed Switched-Resistor Approach for High-Q Biquad Filters[J]. AEU-International Journal of Electronics and Communications,2021,138:153894.

[37] Bennati M,Thei F,Rossi M,et al. A Sub-pA ΔΣ Current Amplifier for Single-Molecule Nanosensors[C]//2009 IEEE International Solid-State Circuits Conference-Digest of Technical Papers, San Francisco, CA, USA, IEEE,2009:348-349.

[38] Ferrari G,Gozzini F,Sampietro M. Very High Sensitivity CMOS Circuit to Track Fast Biological Current Signals[C]//2006 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference,London,UK,IEEE,2006:53-56.

[39] Ferrari G,Gozzini F,Sampietro M. A Current-Sensitive Front-End Amplifier for Nano-Biosensors with a 2 MHz BW[C]//2007 IEEE International Solid-State Circuits Conference Digest of Technical Papers,San Francisco,CA,USA,IEEE,2007:164-165.

[40] Ferrari G,Gozzini F,Molari A,et al. Transimpedance Amplifier for High Sensitivity Current Measurements on Nanodevices[J]. IEEE Journal of Solid-State Circuits,2009,44(5):1609-1616.

[41] Hsu C L,Venkatesh A G,Jiang H,et al. A Hybrid Semi-Digital Transimpedance Amplifier for Nanopore-Based DNA Sequencing[C]//2014 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference(BioCAS),Lausanne,Switzerland,IEEE,2014:452-455.

[42] Hsu C L,Jiang H,Venkatesh A G,et al. A Hybrid Semi-

Digital Transimpedance Amplifier with Noise Cancellation Technique for Nanopore-Based DNA Sequencing[J]. IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems, 2015,9(5):652-661.

[43] Gu Z, Wang H, Ying Y L, et al. Ultra-Low Noise Measurements of Nanopore-Based Single Molecular Detection[J]. Science Bulletin, 2017, 62(18): 1245-1250.

[44] Gu Z, Ying Y L, Long Y T. Nanopore Sensing System for High-Throughput Single Molecular Analysis[J]. Science China Chemistry, 2018, 61(12): 1483-1485.

[45] Dawji Y, Habibi M, Ghafar-Zadeh E, et al. A Scalable Discrete-Time Integrated CMOS Readout Array for Nanopore Based DNA Sequencing[J]. IEEE Access, 2021, 9: 155543-155554.

[46] Dong C, Jiang Y, Jiang K, et al. A 37.37 μW-Per-Cell Multifunctional Automated Nanopore Sequencing CMOS Platform with 16 * 8 Biosensor Array[C]//2020 IEEE International Symposium on Circuits and Systems (ISCAS), Seville, Spain, IEEE, 2020: 1-4.

[47] Rosenstein J K, Wanunu M, Merchant C A, et al. Integrated Nanopore Sensing Platform with Sub-Microsecond Temporal Resolution[J]. Nature Methods, 2012, 9(5): 487-492.

[48] Shekar S, Niedzwiecki D J, Chien C C, et al. Measurement of DNA Translocation Dynamics in a Solid-State Nanopore at 100 ns Temporal Resolution[J]. Nano Letters, 2016, 16(7): 4483-4489.

[49] Uddin A, Yemenicioglu S, Chen C H, et al. Integration of Solid-State Nanopores in a 0.5 μm CMOS Foundry Process [J]. Nanotechnology, 2013, 24(15): 155501.

[50] Das A, Lin Q, Santermans S, et al. High-Throughput Nanopore-FET Array Readout IC with 5-MHz Bandwidth and Background Offset/Drift Calibration[J]. IEEE Transactions on Circuits and Systems I: Regular Papers, 2023, 70 (11): 4323-4333.

[51] Mulberry G, White K A, Kim B N. Analysis of Simple Half-Shared Transimpedance Amplifier for Picoampere Biosensor Measurements[J]. IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems, 2019, 13(2): 387-395.

武灵芝(1981—),女,副教授,南京邮电大学硕士生导师,主要研究方向为生物物理,wulz@njupt.edu.cn;

马千里(1978—),男,副教授,南京邮电大学硕士生导师,主要研究方向为医学电子学,maql@njupt.edu.cn。