



Xiaochen Xu, Jacob Freet, Daniel Brock, Jun Shen

### 摘要

流式细胞仪是一种对悬浮状态的单细胞或颗粒进行表征的先进技术，广泛用于研究和临床应用中。新型半导体产品已在生物医学应用中采用，目的是在不牺牲性能的情况下缩小流式细胞仪的尺寸。[1]

### 内容

1 引言.....	2
2 流式细胞仪中的光子探测器.....	3
3 流式细胞仪中的模拟信号链.....	4
4 总结.....	7
5 参考文献.....	8

### 商标

所有商标均为其各自所有者的财产。

## 1 引言

如图 1-1 所示，流式细胞仪的基本组件包括用于移动细胞的流体系统、用于向细胞发射光子并检测细胞光散射的激光光学系统、用于将发射的光子转换为电压脉冲的模拟电子系统，以及用于将数字化电压脉冲与细胞特性结果相关联的数字信号处理/微控制器系统。本应用手册重点介绍模拟信号链电子器件，并讨论了设计注意事项。

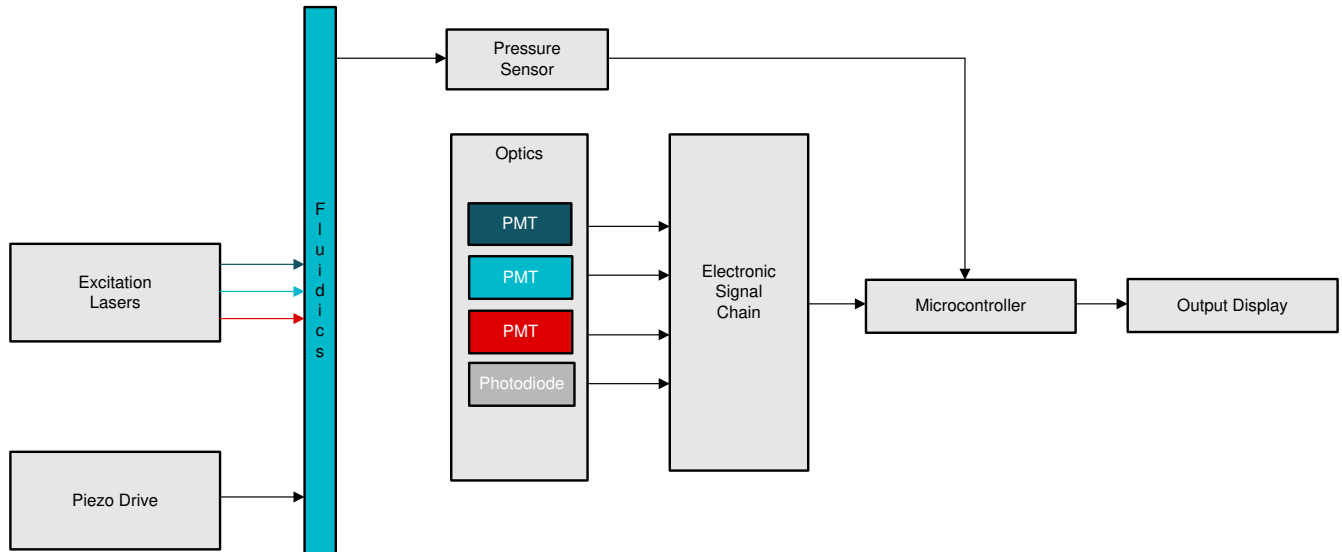


图 1-1. 流式细胞仪的系统框图

图 1-2 中显示了流式细胞仪的模拟信号链。为了覆盖荧光光谱的全范围，选择了多种滤光片和检测器，从而形成了多通道信号链。流式细胞仪通常包含超过 24 个通道的模拟信号链电子器件。不同的传感器用于检测具有不同频率和强度的散射信号。因此，信号链中预计会有不同的模拟性能。首先，了解不同的光子探测器；然后介绍相应的放大器和 ADC 设计。

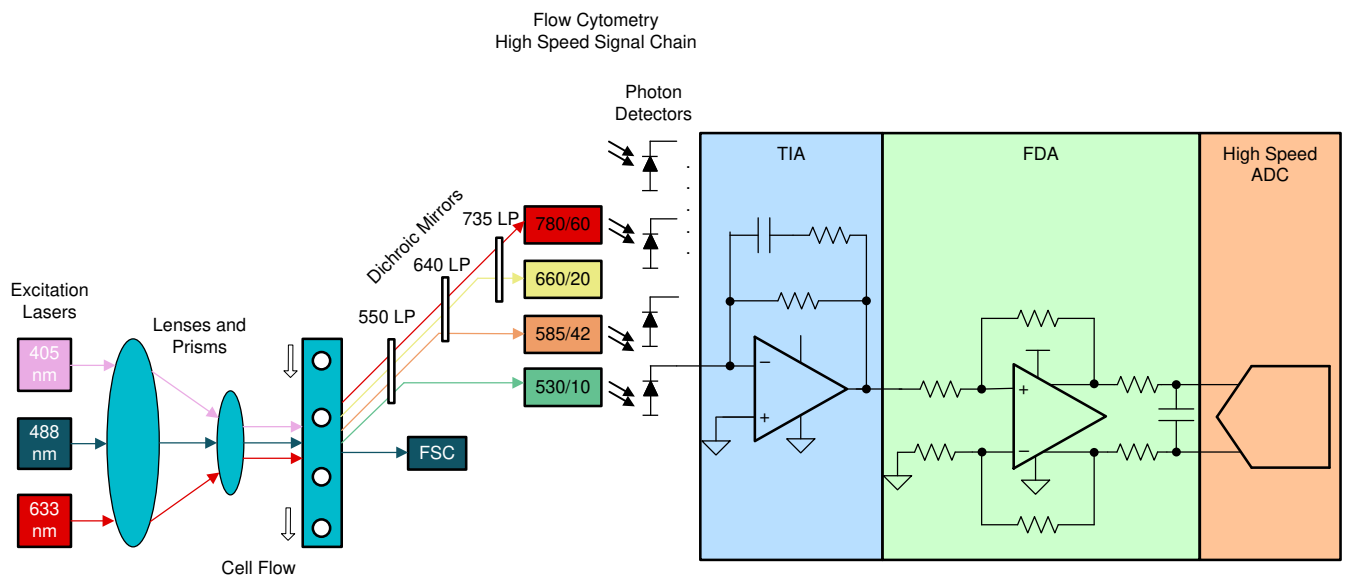


图 1-2. 流式细胞仪的模拟信号链

## 2 流式细胞仪中的光子探测器

光电倍增管 (PMT)、硅光电倍增管 (SiPM)、光电二极管 (PD) 和雪崩光电二极管 (APD) 是流式细胞仪中常用的传感器技术。具有高固有光学增益的 PMT 通常具有高灵敏度和低噪声，这使得 PMT 适用于检测低光或低散射信号。光电二极管没有固有增益，适用于检测发射激光波长的明亮前光和侧光散射。与 PD 相比，APD 的灵敏度介于 PMT 和 PD 之间。SiPM 是新型光子探测器，它具有类似的灵敏度，更紧凑且更具成本效益。这些检测器的灵敏度还取决于波长，请参阅 [3]。为了覆盖细胞散射信号的宽荧光光谱，流式细胞仪系统可能会使用多种传感器技术来优化性能和成本。表 2-1 所示为这些传感器的主要规格。

表 2-1. 光子探测器比较

类型	PMT	APD	PD	硅 PM
器件型号	R9220	AD500	H7422-50	S13720-1325CS/PS
暗电流	10nA	0.3nA	0.5nA	0.5 $\mu$ A
峰值电流	100 $\mu$ A	0.25 mA	2 $\mu$ A	2mA
2Vpp 下的 I/V R	20k $\Omega$	80k $\Omega$	1M $\Omega$	1k $\Omega$
峰值 $\lambda$	450nm	700nm	800nm	660nm

### 3 流式细胞仪中的模拟信号链

光学传感器和 ADC 之间的典型电路配置如图 3-1 所示。由于峰值电流的差异，因此在跨阻放大器 OPA858 中为 R7 选择了不同的阻值，如图 3-1 所示。更多设计指南可在 [4,5] 和 TIDU535 中找到。在流式细胞仪中，从光子探测器接收到的散射信号通常是单极脉冲。全差分放大器 THS4541 将单极脉冲信号转换为在 ADC 共模电压下偏置的差分输出 [5]。带有 FET 输入的第一级 OPA858 或 OPA818 实现了低电流噪声，适用于 MΩ 反馈电阻。选择低阻值反馈电阻器后，也可使用双极性运算放大器 OPA855 和 LMH6629。ADC 共模电压为 0.75V 时，THS4541 会生成 2Vpp 差分输出。此外，还进行了 TINA 仿真。图 3-2 和表 3-1 对时域波形 (图 3-2)、输出噪声和 SNR 进行了总结。

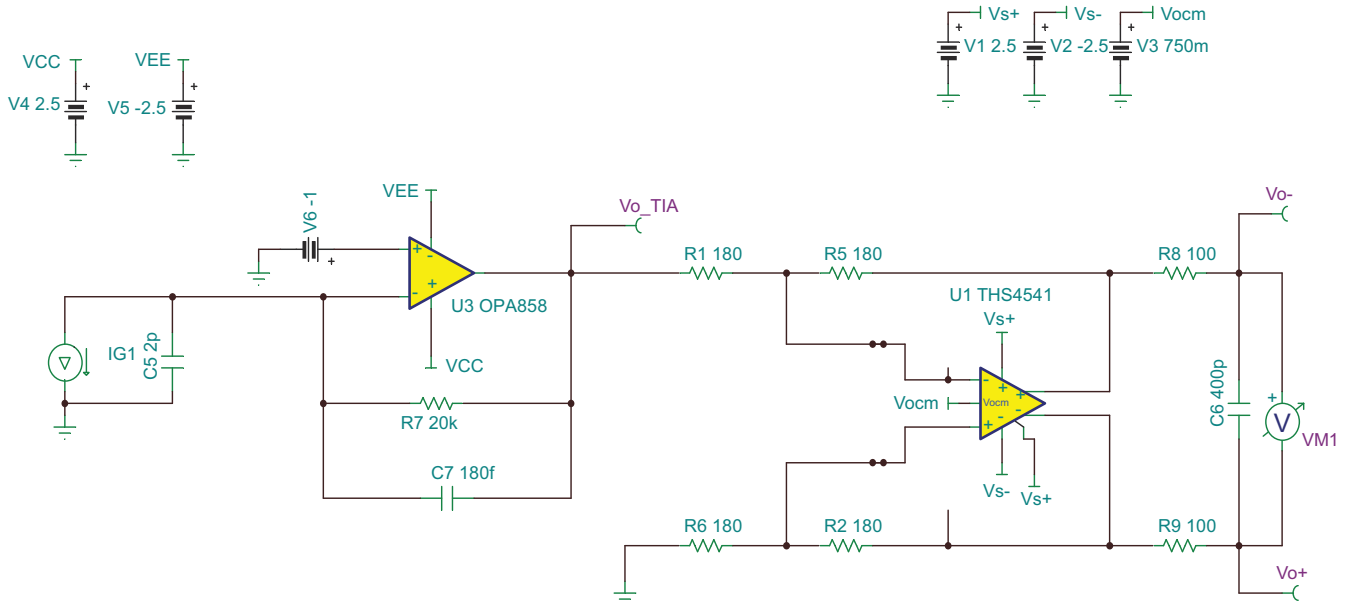


图 3-1. 用于光子探测器的跨阻放大器和全差分放大器

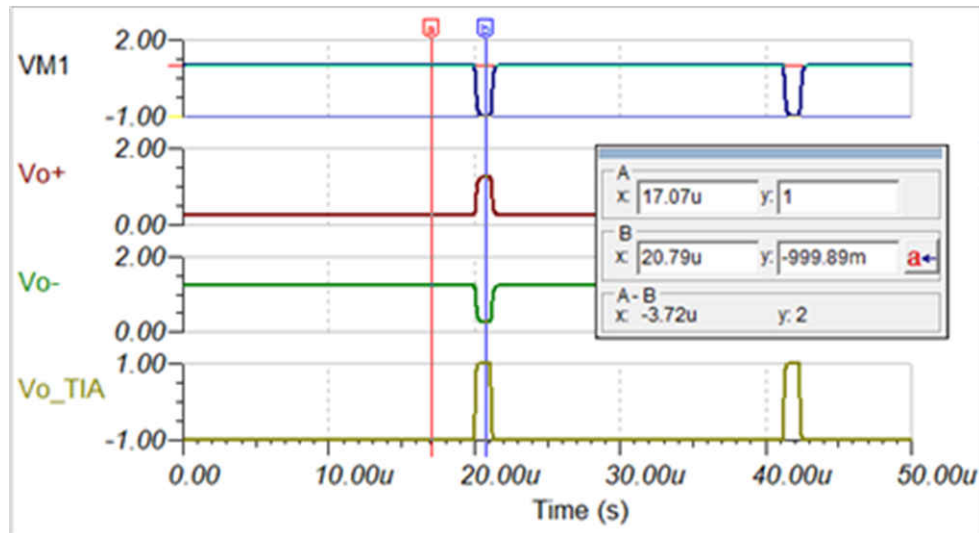


图 3-2. 时域波形

表 3-1 显示，专为 SiPM 峰值电流设计的跨阻放大器可在理想情况下达到约 95dBFS 的信噪比 (SNR)。据 [2] 报道，染色细胞比未染色的细胞亮 10,000 倍，这需要达 80dBFS 的 SNR。因此，系统将在 80dBFS 和 95dBFS SNR 之间进行优化。除了 SNR，ADC 采样率、功耗和成本也是流式细胞仪系统设计中的重要方面。当然，具有 95dBFS SNR 的高速 ADC 将实现出色性能，但它可能会显著影响系统成本效益。

表 3-1. 具有 TIA 输出的不同光子探测器的 SNR

	光电二极管	APD	PMT	SiPM
反馈 R7	1M $\Omega$	80k $\Omega$	20 K	1k $\Omega$
输出噪声	230 $\mu$ VRMS	66 $\mu$ VRMS	35 $\mu$ VRMS	13 $\mu$ VRMS
2Vpp 下的 SNR	70dBFS	81dBFS	86dBFS	95dBFS

散射信号因细胞特性而异。流式细胞仪需要研究时域波形，包括波形形状、峰值、频率等。散射信号通常可视化 为高斯型脉冲，频率从数百 KHz 到几 MHz 不等。[2] 得出了峰值检测误差与每个脉冲的样本数之间的关系，如表 3-2 中所列。例如，为了达到 0.1% 的峰值检测误差，需要大约 120 个样本来覆盖整个脉冲。如果脉冲长度为 1 $\mu$ s，系统将需要采样率为 120MSPS 的 ADC。当然，让 ADC 以合理的成本和功耗同时满足 >120MSPS 的采样率和 >95dBFS 的 SNR 非常具有挑战性。系统设计人员必须找到创新的方法来实现这两个目标。

表 3-2. ADC 过采样率与峰值检测误差间的关系

峰值检测误差 %	每个脉冲的样本数
0.1	120
0.15	96
0.5	48
1.0	40
2.0	24

理想情况下，我们希望同时实现上述 SNR 和采样率目标，因为一个光子探测器通道仅捕获一次由处于某个位置的细胞产生的散射信号。当受到 ADC 规格的限制时，可以考虑为全差分放大器增加一个相同的 ADC 通道，如图 3-3 所示。

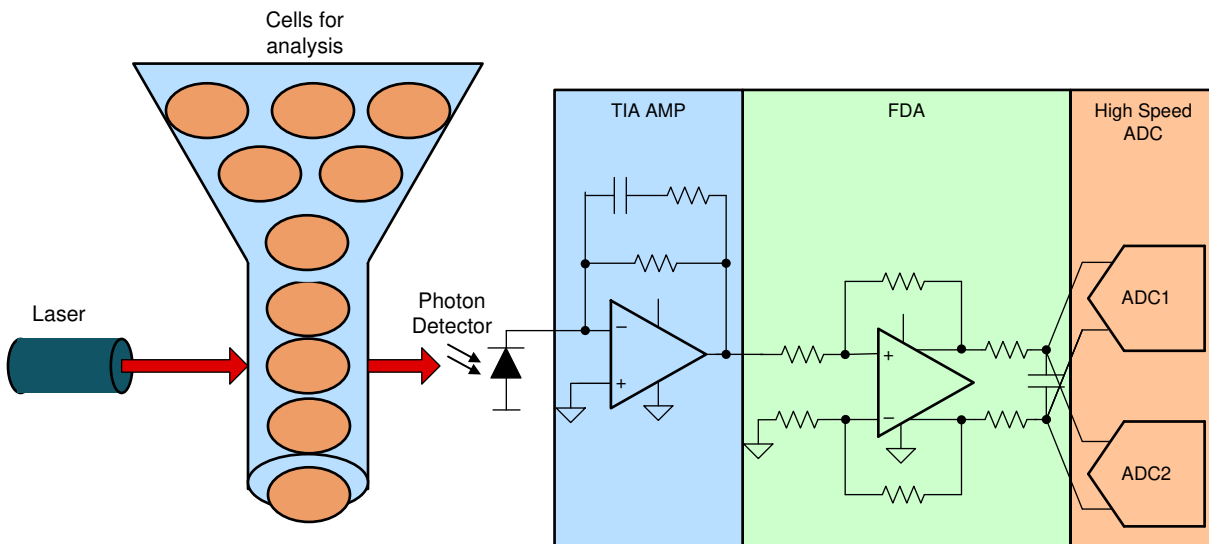
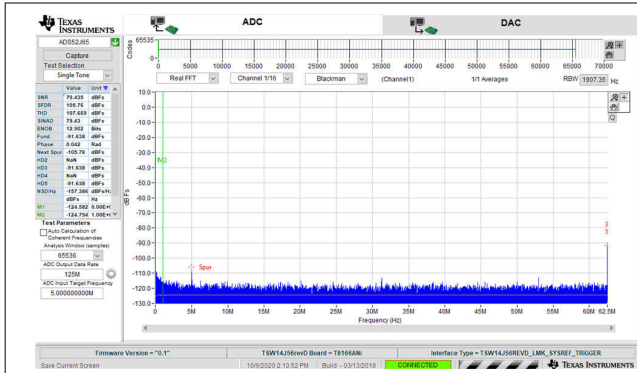


图 3-3. 具有相同 ADC 通道的模拟信号链

例如，一个 ADC 通道针对 SNR 进行了优化，用于检测染色细胞和未染色细胞；另一个 ADC 通道针对高采样率进行了优化，以实现高精度峰值检测。两种不同的 ADC 都可用于实现不同的优化目标；或具有数字处理器的相同高速 ADC 可以不同方式进行编程，在 125MSPS 下实现 80dBFS SNR，在 5MSPS 下实现 >95dBFS SNR。使用数字抽取处理器得出的测量结果如图 3-4、图 3-5、图 3-6、图 3-7 所示。通过使用相同的 ADC，硬件设计和软件设计更加直观，而不是处理具有不同模拟规格和数字特性的不同 ADC。系统软件可叠加两个 ADC 输出，实现

8ns 采样间隔的精确峰值检测和动态范围为 >95dBFS 的弱散射检测。此外，可编程抽取滤波器支持系统设计人员在匹配滤波器响应与散射信号带宽后优化 SNR。



125MSPS, SNR = 80dBFS

图 3-4. 通过片上数字抽取处理器提高 ADS52J65 SNR

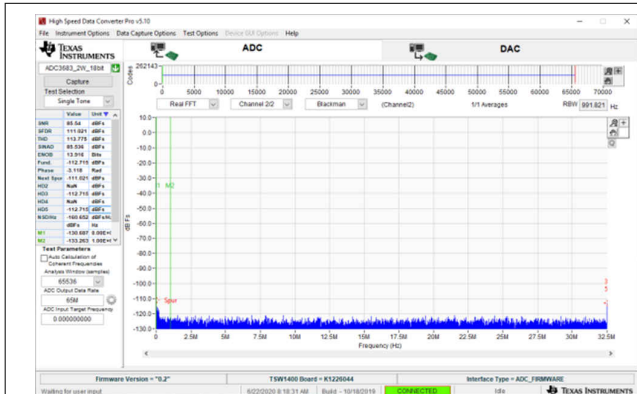


125MSPS, SNR = 96dBFS, 具有 25x 抽取率

图 3-5. 通过片上数字抽取处理器提高 ADS52J65 SNR

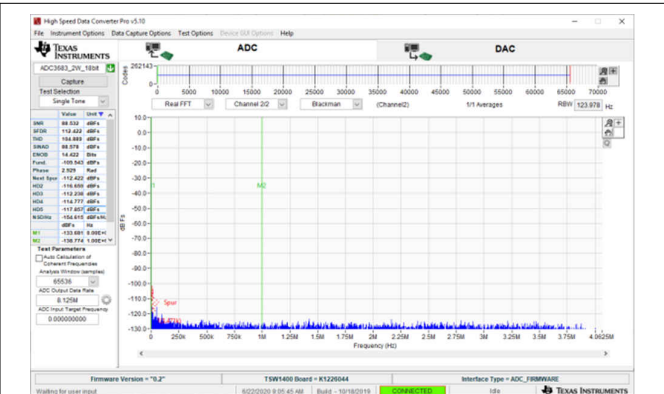
考虑到大多数流式细胞仪系统需要超过 8 个通道，采用 9x9mm 封装的低功耗 16 位 8 通道 125MSPS ADS52J65 支持系统设计人员轻松实现紧凑的设计。其 JEDS204B 接口可实现 >10Gbps 的速率，能够压缩单个差分对上的所有 ADC 数据，从而显著降低 PCB 设计的复杂性。ADS52J65 具备全面的数字特性：可编程数字滤波器可用于平滑脉冲形状；偏移校正功能可补偿由于多个增益级或探测器暗电流引起的系统直流分量；当脉冲频率已知或可以估计时，I/Q 解调功能可充当近似包络检测器，而不是进行复杂的希尔伯特变换。

TI 还提供具有 LVDS 输出的 2 通道 18 位 65MSPS ADC3683 和 4 通道 16 位 100MSPS ADS5263，它们适用于没有 JES204B 接口、具有成本效益的 FPGA，可通过相同的数字抽取功能显著提高 ADC SNR。当使用光电二极管并且对 ADC 的 SNR 要求较低时，SNR 为 75dBFS 的 14 位 ADC 适用于具有成本效益的流式细胞仪；8 通道 14 位 80MSPS ADS5294 和 16 通道 14 位 65MSPS ADS52J90 均适用于基于光电二极管的信号链。



65MSPS, SNR = 85.5dBFS

图 3-6. 通过片上数字抽取处理器提高 ADC3683 SNR



65MSPS, SNR = 88.5dBFS, 具有 4x 抽取率

图 3-7. 通过片上数字抽取处理器提高 ADC3683 SNR

## 4 总结

综上所述，TI 跨阻放大器 OPA858、OPA818、OPA855、OPA320、全差分放大器 THS4541、THS4551 和高速高分辨率 ADC ( ADS52J65、ADC3683、ADS5263、ADS5294、ADS52J90 ) 共同组成了流式细胞仪的高速信号链，这些器件支持系统设计人员在不影响模拟性能的情况下，打造出具有便携外形的低功耗、高精度流式细胞仪系统。

## 5 参考文献

1. Cossarizza, A., Chang, H.-D., Radbruch, A., Akdis, M., Andr "a, I., Annunziato, F., Bacher, P. et al., Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies. Eur. J. Immunol. 2017.47: 1584 - 1797 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eji.201646632>
2. Snow, Christopher "Kit." Flow cytometer electronics. "Cytometry Part A: The Journal of the International Society for Analytical Cytology 57.2 (2004): 63-69.  
[https://hub.hamamatsu.com/sp/hc/resources/FC\\_Webinar.pdf](https://hub.hamamatsu.com/sp/hc/resources/FC_Webinar.pdf)
3. [https://hub.hamamatsu.com/sp/hc/resources/FC\\_Webinar.pdf](https://hub.hamamatsu.com/sp/hc/resources/FC_Webinar.pdf)
4. 《采用 OPA128 设计光电二极管放大器电路》
5. Samir Cherian , 《最大限度扩展具有跨阻放大器的模拟前端的动态范围》 <https://www.ti.com/cn/lit/an/slyt773/slyt773.pdf>



## 重要声明和免责声明

TI“按原样”提供技术和可靠性数据（包括数据表）、设计资源（包括参考设计）、应用或其他设计建议、网络工具、安全信息和其他资源，不保证没有瑕疵且不做任何明示或暗示的担保，包括但不限于对适销性、某特定用途方面的适用性或不侵犯任何第三方知识产权的暗示担保。

这些资源可供使用 TI 产品进行设计的熟练开发人员使用。您将自行承担以下全部责任：(1) 针对您的应用选择合适的 TI 产品，(2) 设计、验证并测试您的应用，(3) 确保您的应用满足相应标准以及任何其他功能安全、信息安全、监管或其他要求。

这些资源如有变更，恕不另行通知。TI 授权您仅可将这些资源用于研发本资源所述的 TI 产品的应用。严禁对这些资源进行其他复制或展示。您无权使用任何其他 TI 知识产权或任何第三方知识产权。您应全额赔偿因在这些资源的使用中对 TI 及其代表造成的任何索赔、损害、成本、损失和债务，TI 对此概不负责。

TI 提供的产品受 [TI 的销售条款](#) 或 [ti.com](#) 上其他适用条款/TI 产品随附的其他适用条款的约束。TI 提供这些资源并不会扩展或以其他方式更改 TI 针对 TI 产品发布的适用的担保或担保免责声明。

TI 反对并拒绝您可能提出的任何其他或不同的条款。

邮寄地址：Texas Instruments, Post Office Box 655303, Dallas, Texas 75265

Copyright © 2022，德州仪器 (TI) 公司