

# “重 2019N017 基因测序仪用微弱信号探测仪关键技术研发” 成果登记 公示信息

成果名称:	重 2019N017 基因测序仪用微弱信号探测仪关键技术研发
完成单位:	深圳华大智造科技股份有限公司, 长春长光辰芯光电技术有限公司
完成人员:	刘健, 张海洲, 蔡晓宁, 王乐, 罗滨, 林文祥, 孙倩, 杨斌, 温欣, 谢伟伟
研究起止日期:	2019-02-15 至 2022-08-08
主要应用行业:	科学研究和技术服务业
高新技术领域:	生物医药与医疗器械
评价单位:	深圳市科技创新局
评价日期:	2023-08-07
成果简介:	<p>一. 课题来源与背景</p> <p>课题来源于深圳市科技创新局。</p> <p>微弱信号探测仪（即 TDI 相机）作为基因测序仪的核心光学元件却一直沿用国外的产品，原因是测序技术对光信号采集要求甚高，项目立项时国内没有满足测序仪用性能需求的微弱信号探测仪可供替换，采购国外品牌存在诸多问题不可控。因此，我们迫切需要开发出国产化的 TDI 相机，摆脱受制于人的窘境。</p> <p>二、技术原理及性能指标</p> <p>由于测序仪对微弱信号探测器有比较高的要求，在传感器设计方面，要求有较高的量子效率，同时要求信号有较好的稳定性和信噪比，在设计 TDI 相机时，需考虑增加制冷功能。传感器 Sensor 加工工艺有背照式（BSI）和前照式（FSI），BSI 工艺在传感器的背面射入光线，这样可以避免光线通过传感器的电路层叠</p>

加影响图像质量。同时，BSI 工艺还可以增大感光单元的面积，提高了传感器的光线接收能力和图像质量。因此，BSI 工艺的图像传感器在低光情况下的性能优于 FSI 工艺的图像传感器。

相比之下，FSI 工艺在传感器的正面射入光线，但是由于电路和感光单元在同一面，所以可能会通过电路层叠加影响图像质量。此外，由于感光单元面积较小，FSI 工艺的传感器在低光情况下的表现可能会较差。总之，BSI 工艺的图像传感器在低光情况下的表现更好，测序仪应用对量子效率要求较高，相对成本要素权重较低，因此传感器采用 BSI 工艺。

为保证整机噪声较低，TDI 相机系统需增加制冷功能。制冷系统技术路线分为密封、制冷和散热几个部分。

(1) 密封技术：采用真空打胶密封技术，借助 AB 胶的混合硬化特性，光学窗片和结构形成一个漏率极低的密封腔体。此外，为了确保制冷相机长期使用无水汽，本项目对密封腔体进行详细研究，根据分子筛干燥剂的吸水原理，并根据理论计算和试验验证确定相机寿命。

(2) 制冷模块：采用帕尔帖制冷技术，选用 TEC 二级制冷结合风扇进行散热。采用仿真工具对相机制冷和散热系统进行设计、分析和仿真，确保相机系统达到制冷要求。

(3) 散热设计：因相机体积设计较小，内部器件紧凑，故选择通过热管将 TEC 制冷器热端热量导出到散热结构，进行散热。

### 三、技术的创造性与先进性

本研究从 TDI 传感器开发、TDI 相机软硬件开发、测序仪应

用等三个方面推进。使 TDI 相机在像素分辨率、TDI 阶数、线扫描速度、量子效率等技术指标都领先于市场主流产品，实现了以下核心功能及技术创新：

1、微弱信号传感器低噪声设计。测序仪应用对噪声要求较高，在 CMOS 图像传感器端，噪声主要来源于光电探测器的固有器件噪声与 CMOS 读出电路噪声。针对读出电路噪声，本研究采用双采样读出电路来降低噪声。采集过程中会有一次采样，然后进行重复采样，将两次输出数据进行差分操作，从而消除由于温度变化、传感器电路偏移等原因引起的误差，提高了读出电路的精度；同时每列使用一个相关双采样电路，避免了传统双采样的读出速度较慢问题。最终实现了读出噪声小于  $8e$ -的传感器设计。

2、高速传输技术。本研究产出传感器需要每秒输出约  $864M \times 10bit$  的数据，为将数据读出，本研究采用低压差分信号传输（Sub-LVDS）技术进行数据通讯。其技术基于 ANSI/TIA/EIA-644 LVDS 接口标准，可以让单路达到自  $100Mbps$  至超过  $1Gbps$  的高数据速率。同时低压摆幅可以降低功耗消散，同时具备差分传输的优点，且可实现万分之一以下的误码率。本研究实际采用  $86$  对 LVDS 差分对进行传输，可以将传感器所有数据读出。

3、小尺寸制冷相机设计。为实现相机应用向已有产品兼容，能够匹配相机配套线缆转弯半径大、尺寸小安装方便、制冷、高可靠性等要求，本研究在相机设计上使用热管和异性结构设计，最终产出满足技术指标的小尺寸制冷相机。

#### 四、技术的成熟程度

该项目孵化产品从传感器设计、制冷系统到数据传输的均有技术创新，同时也具备了较高的技术成熟度。采用先进的 BSI 工艺 CMOS Sensor 传感器芯片，经过性能测试、老化测试、可靠性测试，可以满足医疗、半导体、军工等行业要求。项目成功开发出高性能的 TDI 相机，满足医疗器械可靠性、MTBF 等要求，同时通过了中国计量院深圳创新研究院的第三方检测，满足了高通量基因测序仪对微弱信号探测的严格要求，摆脱了对进口产品的依赖，提高了供应链安全性。

#### 五、应用情况及存在的问题

TDI 相机已进入量产阶段，基于相关光电参数提升，相机在公司超高通量基因测序仪上表现优异，测序数据质量和整机通量都有明显提升，同时已于 2022 年向公司中高通量测序仪产品线进行推广。

TDI 相机目前在国内的应用领域相对较小，国内在微弱信号传感器、TDI 相机开发相关技术领域，在设计技术积累、芯片加工、可靠性优化、量产良率提升等方面都处在积累和爬坡阶段。市场还需要发掘培育，通过更多的市场调研，识别、培育更多的应用场景，我们将通过一些专业机构如相关行业协会来进行信息的推广，通过行业学术会议，拉通学术资源，促进技术的交流，并通过推介会等形式，促进各行业间的合作交流。

同时，本研究在学术成果方面累计申请专利 14 件，其中发明专利 9 件，PCT 发明专利 5 件，已授权发明专利 1 件。并取得软件著作权 1 件。