

Development of Potentiostat Circuit and System for Biomolecule Sensors

Jung-Tang Huang¹ and Ying-Chueh Chou^{2,*}

¹ Graduate Institute of Mechanical Engineering, National Taipei University of Technology, Taiwan

² Graduate Institute of Mechanical Engineering, National Taipei University of Technology, Taiwan

Abstract — *This study presents a disposable continuous monitoring device consisting of microneedle electrodes for measuring glucose in interstitial fluid. Glucose oxidase was immobilized on the microneedle electrode utilizing an entrapping method. Signal processing was carried out using readout circuit. Data recording was transferred into the monitor by Bluetooth device. The results demonstrate that the reading values at various glucose concentrations were proportional to various concentrations of glucose in interstitial fluid. This technique eliminates pains in diabetes patients derived from lancing devices and is potential to detect not only glucose but also other metabolites for the purpose of healthy monitoring.*

Index Terms — Potentiostat, Biomolecule Sensors, Continuous Glucose Monitoring System



* Corresponding author: jass5918@gmail.com
DOI : 10.6159/IJSE.2015.(5-2).03

應用於生物感測器之恆電位儀電路與系統設計

黃榮堂

國立臺北科技大學機電整合研究所

周英爵*

國立臺北科技大學機電整合研究所

摘要

科技的進步帶來人類生活便利，生活習慣也隨之改變，導致現代文明病越來越多，包括心臟病、中風、阿茲海默症、糖尿病等，其中糖尿病的患者平時重點注意的是血糖，市面上大部分的血糖機需要採血量測，而這也是病患困擾的地方，量測時都要扎針，而本研究是一個免受扎針困擾的連續血糖偵測儀，藉由微針感測器偵測血糖，免扎針，透過無線傳輸即時傳到智慧裝置，讓使用者隨時隨地針對需求知道生理資訊，也可直接傳輸到雲端，送至家人端或醫療系統，使用者不用到醫院測血糖，醫生也可以了解病患的血糖狀況。

大部分血糖的檢測方法是利用酵素與葡萄糖進行電化學反應，利用反應結果推斷血糖濃度，也有些是利用光學方法進行檢測。本文將介紹酵素的氧化還原反應、恆電位儀的設計原理以及信號處理。

研究目標為研製連續檢測血糖儀，可隨時在智慧裝置得知血糖濃度，期望在未來可將此系統實現在居家照護系統。

關鍵字：電化學反應、恆電位儀、生物感測器、連續血糖檢測儀

壹、前言

臨床上糖尿病大略分為三類：第一型糖尿病、第二型糖尿病與妊娠糖尿病。第二型糖尿病已成為已開發國家的文明病之一，罹患糖尿病的人大部分為第二型糖尿病，其病因可能因為體重過重或缺乏運動；妊娠糖尿病也是常見種類之一，它是指孕婦過去沒有糖尿病史，但在懷孕期間血糖高於正常值，對於此患者來說，血糖通常會在生產後恢復正常。第一型糖尿病的患者必須注射胰島素控制血糖；而第二型糖尿病的患者則可以服用口服藥控制病情，若有需要也可搭配注射胰島素[1]。構成糖尿病的兩大因素為：(一)胰臟(Pancreas)製造的胰島素分泌不足，導致血液中的葡萄糖(Glucose)無法進入

細胞；(二)體內細胞對胰島素的敏感度(Sensitivity)降低或者對胰島素產生耐受性(Tolerance)，令細胞對胰島素的反應遲緩，以致血糖(即葡萄糖)減少進入細胞。

近年來隨著穿戴式裝置的熱門發展，已經可以在穿戴式裝置量測到一些生理訊號，如血氧、血壓、心跳、情緒等，穿戴式裝置吸引人的地方為其方便性、可攜性、即時性等，使用者可隨時隨地直接得到所想要的生理資訊，裝置也方便使用者攜帶，不再有所困擾。

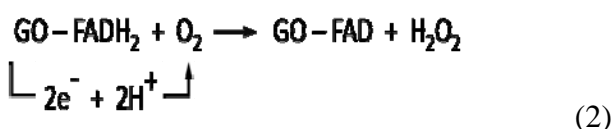
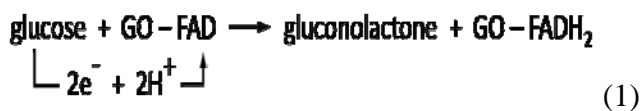
生物感測器是由敏感的生物元件與信號轉換器構成對待測物進行檢測的感測裝置。生物元件必須與分析物具有高度專一條件反應，而不會與檢體中的其他物質作用。信號轉換器部分為硬體儀器元件，是將生物元件與待測物作用所產生的信號轉換為可量測之電子信號的儀器裝置[2]。

目前最常應用的血糖感測法為電化學反應，主要是利用酵素與葡萄糖的氧化-還原反應，氧化反應是失去電子，使葡萄糖(Glucose)氧化成葡萄糖酸(Gluconolactone)，而還原反應則是得到電子，使氧氣還原成水，而此氧化-還原反應產生的電流大小與葡萄糖濃度成比例關係。

電化學感測器(Electrochemical sensor)有二電極式與三電極式不同類型，二電極式感測器為由工作電極與輔助電極構成；三電極式感測器包括工作電極(Working electrode)、參考電極(Reference electrode)及輔助電極(Counter electrode)。工作電極的材質可以為金屬導體(金(Au)、銀(Ag)等)、半導體(矽(Si)、氮化物等)、液體金屬(汞(Hg)與汞齊)，或者非金屬(碳(C))；而參考電極有兩種，分別為甘汞電極(Calomel electrode)與銀/氯化銀電極(Ag/AgCl electrode)，可作為工作電極電位的參考點；輔助電極的功用為電化學反應進行時，維持溶液的電中性，一般常用白金(Pt)[3]。

對於大多數電化學生物感測器而言都需要一

個信號處理裝置，血糖機的信號處理裝置為恆電位儀(Potentiostat)，恆電位儀的目的為提供一個所需之電位在工作電極與參考電極之間，使電化學反應進行，以及控制電化學反應平衡，偵測在工作電極與輔助電極間反應產出的電流，此電流變化即正比於待測物濃度變化。



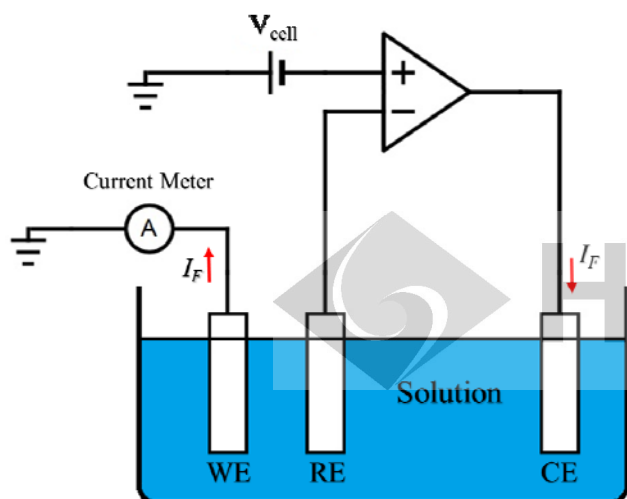
貳、感測器研究

一、反應簡介

可用於與葡萄糖反應的酵素稱為葡萄糖氧化酶(Glucose Oxidase, 簡稱 GOD 或 GO_x)，其化學反應式如(1)、(2)式，藉由氧氣、水與葡萄糖氧化酶可將葡萄糖氧化成葡萄糖酸內酯(Gluconolactone)與雙氧水，雙氧水再分解成氧氣及氫離子並產生電流，此電流即正比於葡萄糖濃度。

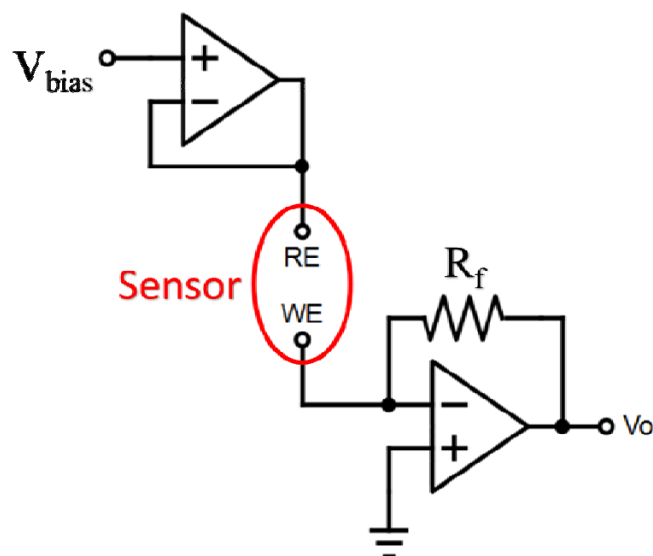
二、恆電位儀簡介與電路設計

恆電位儀主要功能為將生物感測器反應的訊號讀出並將之轉換為電壓、電流等其他電子訊號，並提供一個穩定的反應所需電化學電位 V_{cell} 施加於工作電極(WE)與參考電極(RE)之間，如圖一所示。



圖一 三電極式感測器和恆電位儀示意圖

二電極式感測器與三電極式感測器的差異在於二電極式沒有輔助電極。二電極式感測器會有電極電位變動問題，主要是因為待測物在溶液中有氧化-還原反應，氧化還原反應造成陰陽離子的流動，使得帶電離子附著於參考電極表面上，進一步造成電極電位改變，當電極電位不穩定時，量測出的電流也會不準確。為了改善此問題發展出多加輔助電極的三電極式感測器。

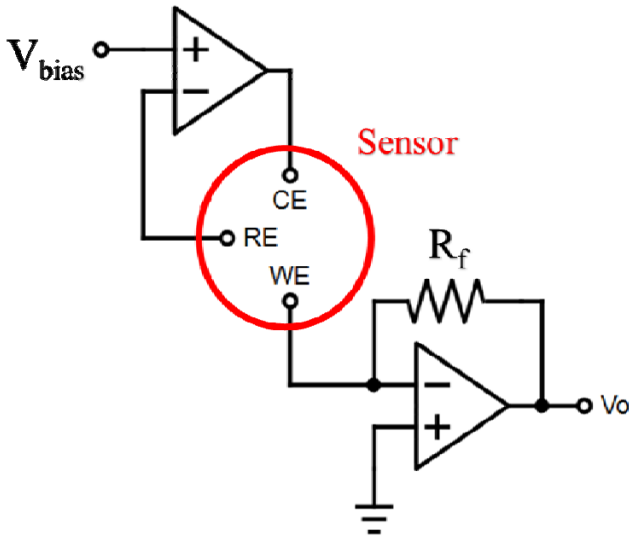


圖二 二電極式恆電位儀讀取電路

三電極式感測器中，參考電極的功能是將工作電極固定於預設之電位 V_{cell} 上，為了達到維持恆定電位的目的，不能讓電流流入參考電極，將參考電極接於運算放大器輸入端可以達到此目的。當待測物與酵素反應時，所產生的電流訊號會經由輔助電極(CE)與工作電極此路徑進出，而發生電化學反應的地方為工作電極，因此恆電位儀必須提供正確讀取輸出電流以及一個穩定的偏壓方式。

對於提供一個偏壓於工作電極與參考電極間之目的，可以透過一個運算放大器的回授電路來進行，將參考電極接於此運算放大器的反向輸入端，量測分析液中的電位，輸出端接於輔助電極，使與工作電極形成迴路，將目標偏壓 V_{bias} 接至運算放大器的同相輸入端，以此和感測器形成負回授，使目標偏壓 V_{bias} 可為反應所需電化學電位 V_{cell} 。另一運算放大器利用虛短路特性，使工作電極的電壓維持在虛接地(virtual ground)，進一步使參考電極與工作電極之間的壓差維持在一個外加的預設電壓值。

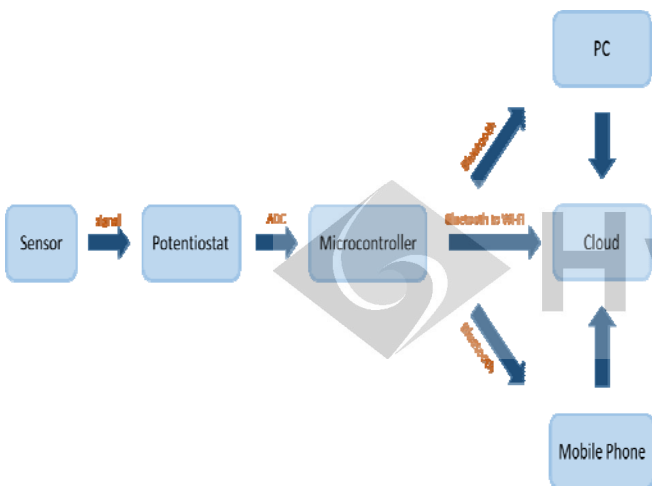
由工作電極擷取微小的電流訊號，透過電流電壓轉換電路將電流訊號轉換為輸出電壓訊號(V_o)。[4-7]



圖三 三電極式恆電位儀讀取電路

三、系統架構

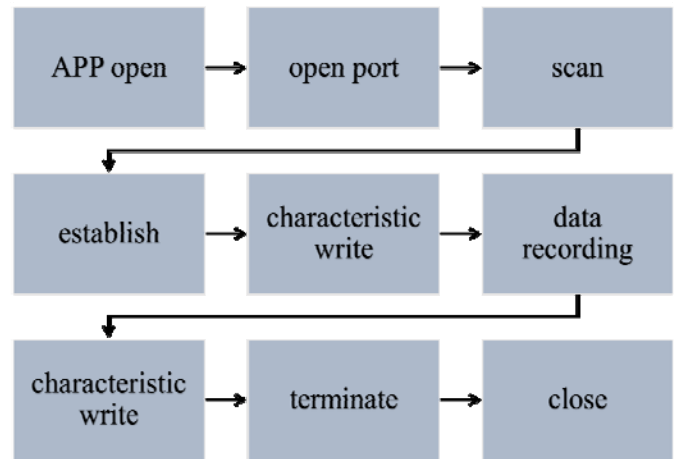
整體架構考量從感測器至使用者端，當感測器與分析物產生電化學反應時，恆電位儀會將反應產生的微小電流訊號讀取出來，同時轉換為電壓輸出，再透過微處理器晶片的類比數位轉換器(ADC)將類比訊號電壓值轉換為數位訊號，此數位訊號值再透過微處理器做訊號處理，處理後欲告知的資訊透過藍牙(Bluetooth)無線傳輸送出，而接收端部分無論是電腦、手機或平板，只要具備藍牙功能皆可進行接收，當智慧裝置接收到資訊時，會進行資料轉換，將量測到的生理資訊(如血糖值)告知使用者，同時可選擇是否將資料上傳至雲端，系統架構如圖四所示。



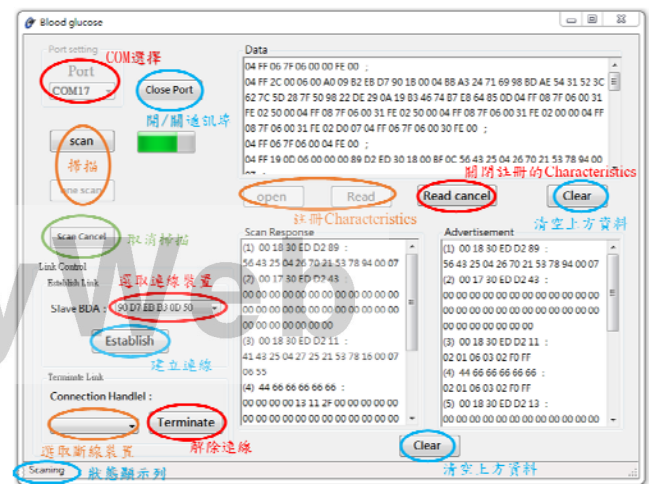
圖四 系統架構圖

四、軟體設計

在 PC 上的程式為使用者提供一個參數設定、訊號處理與量測結果儲存功能。而微處理器晶片程式則是負責 ADC 轉換、資料處理與傳送資料。在進行量測前，使用者須先將 PC 端程式開啟，進行 port 參數設定，完成後必須進行感測器裝置的藍牙配對，在藍牙裡每個 Service 會提供數量不同及不同 UUID 編號的 Characteristics，Characteristics 提供傳送/接收的溝通，因此必須進行註冊通知，到時藍牙發送訊息過來才會立即得到通知並得到資料，當得到感測器端傳來的資料後立即進行資料處理，利用先前輸入的血糖值校正表，把數位資料轉換為對應血糖值，一方面顯示通知，另一方面進行資料儲存，將數據儲存於電腦中。當檢測結束先將先前註冊的 Characteristics 關閉，再進行藍牙斷線，斷線完此程式即可關閉。圖六所示為自行開發的電腦端操作程式。



圖五 PC 端軟體流程

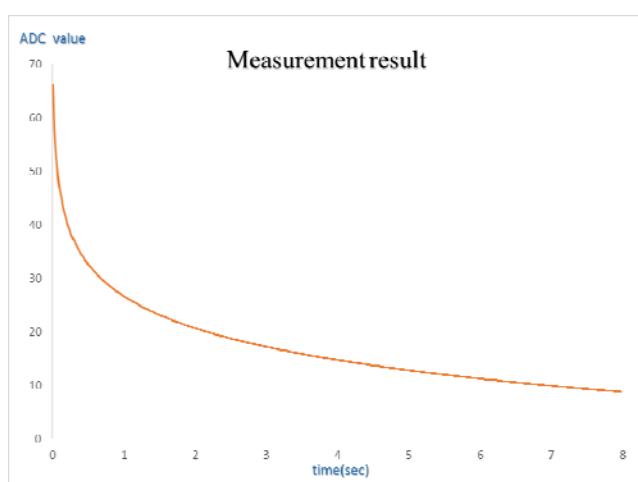


圖六 操作程式執行畫面

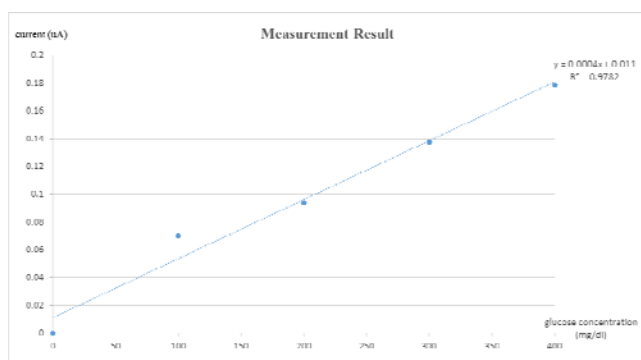
參、研究結果

本實驗的實驗數據由恆電位儀讀取電路端傳送至電腦端是透過藍牙無線傳輸，其執行畫面如圖六所示，接收到的資料經處理後可直接由程式存於電腦內部，也可選擇是否透過電腦網路上傳至雲端。

經由實驗可得到輸出電壓與時間響應圖如圖七所示，由響應圖可以發現大約於十幾秒後接近穩態值。經由本文開發的量測系統，實驗出不同葡萄糖濃度與反應電流之關係圖，如圖八所示，X 軸為葡萄糖濃度(mg/dl)，Y 軸為電流(μA)，經由實驗結果可知其可以量測出濃度 0~400 (mg/dl) 範圍。



圖七 輸出電壓時間響應圖



圖八 葡萄糖與電流關係圖

肆、結論

本文開發的連續血糖檢測儀具有體積小、重量輕、方便攜帶性，透過無線傳輸的方便，省去有線的麻煩，更可以將生理資訊傳送至雲端，例如送至醫療系統，不用到醫院看病，醫生也可以隨時掌握使用者的糖尿病狀況。對於不同應用的感測器有不同的電極偏壓條件，因此設計一個適用多種感測器

的恆電位儀是未來目標，依照使用者的需求，自由調整控制偏壓，便可以適用各種不同的感測器。因應開發連續血糖檢測儀，對於長時間穿戴檢測，酵素活性衰減是一大克服要點。未來希望可以成為居家照護系統，讓糖尿病患不再害怕扎針困擾，可以隨時了解自己的生理資訊，家人更可透過雲端知道病患的狀況。

伍、參考文獻

- [1] 糖尿病 - 維基百科 (http://zh.wikipedia.org/wiki/糖尿病)。
- [2] 王少君，”血糖感測器”，《科學發展》2007年12月，420期，42~45頁
- [3] 鄭建業、張國鍾、高啟瀛，”葡萄糖與尿酸酵素電極生物感測器”，化學 第七十一卷第三期 195 - 203 頁
- [4] Wei-Ting Kuo, ”CMOS Potentiostat for Amperometric Chemical Sensors,” Department of Electrical Engineering National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan, R.O.C., 2009.
- [5] Chun-Yueh Huang, Yu-Cheng Huang, and Hung-Yin Lin, ”Design of a Portable Multi-Channel Potentiostat for Biomolecule Sensors,” International Journal of Science and Engineering Vol.1, No.1 (2011): 1—10
- [6] Jui-Lin Lai, Han-ning Wu, Hung-Hsi Chang, Kuo-Hung Liao, Rong-Jian Chen, and Shi-Jinn Horng, ”An OP-based Potentiostat used in Electrochemical Bio-detection Systems,” in Proc. SICE 2010, August 18-21, 2010, Taipei, Taiwan, pp.75-79.
- [7] Mohammad Mahdi Ahmadi, Graham A. Jullien, ”Current-Mirror Based Potentiostats for Three-Electrode Amperometric Electrochemical Sensors,” IEEE Transactions on Circuits and Systems I, July 2009, Volume 56, Issue 7, pp.1339 - 1348.

BIOGRAPHY



Ying-Chueh Chou was born in Yunlin, Taiwan, in 1991. He received the bachelor's degree from the Department of Electrical Engineering, National Chiayi University, Chiayi, Taiwan, in 2013.

His current research interests include wireless transmission, biosensor, and their applications.

