

基于 Smith 预估器的 PCR 仪时滞温控系统

许秀锋, 陆敏恂, 周爱国, 林宝照

(同济大学 机械与能源工程学院, 上海 200092)

摘要: 为了解决聚合酶链式反应(PCR)仪温度控制中的纯滞后问题,在试验数据的基础上,基于 Matlab 搭建仿真模型. 仿真结果表明,加入 Smith 预估补偿环节可以较好地解决纯滞后效应带来的积分累积问题. 将仿真得到的方法移植到实际的控制中,可获得良好的控制效果. 最后提出添加一个比例-积分-微分(PID)控制器的改进算法,用以解决 Smith 预估控制算法中鲁棒性不强的问题.

关键词: 聚合酶链式反应(PCR)仪; Smith 预估; 温度控制; 纯滞后

中图分类号: TK01+8

文献标志码: A

Time-delay Control System of PCR Instrument Based on Smith Predictor

XU Xiufeng, LU Minxun, ZHOU Aiguo, LIN Baozhao

(School of Mechanical Engineering, Tongji University, Shanghai 200092, China)

Abstract: In order to solve the pure time delay problem of temperature control in polymerase chain reaction (PCR) apparatus, a Matlab simulation model was built based on actual experiment data. The simulation results show that the temperature control system with the Smith predictor loop can reduce the accumulated error in integrated loop, which is caused by the pure time delay. The actual PCR apparatus can get a better temperature control effect with the method concluded from the simulation model. Finally, an optimized algorithm of proportion-integration-division (PID) controller was proposed to improve the robustness of the Smith predictor.

Key words: polymerase chain reaction (PCR) equipment; Smith predictor; temperature control; pure lag

聚合酶链式反应(polymerase chain reaction), 简称 PCR, 又称无细胞克隆技术(free bacteria

cloning technique), 是一种短时间内对特定的 DNA 片段进行体外扩增的分子生物学技术. 图 1 是典型的 PCR 升降温工作循环曲线. PCR 仪就是一种用来完成这种循环反应过程的仪器.

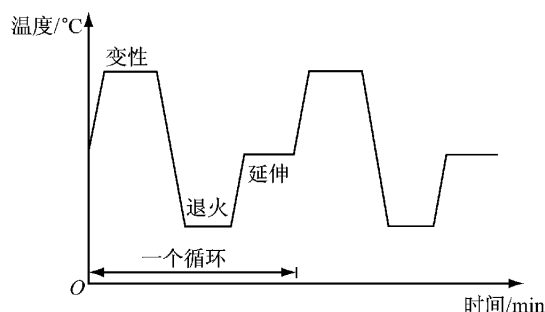


图 1 PCR 工作循环曲线示意图^[1]

Fig.1 PCR work cycle^[1]

从图 1 可以看出,PCR 反应的周期性热循环涉及到多个反应温度的快速切换与精确跟踪控制. 从动态性能上来说,一次 PCR 循环一般需要 2~4 min,而完成一次基因扩增所需要的循环次数通常为 30~40 次,这样一来,完成一次 PCR 试验就需要近两个小时. 如果能提高温度控制的响应能力,就可以缩短每次 PCR 反应的时间,从而大大降低完成一次 PCR 试验所需的时间,这在缩短科学研究时间上有着重要的意义. 从稳态精度上来说,以变性温度阶段为例,一般情况下,93~94℃ 时仅需 1 min 就能使模板 DNA 变性. 若温度过低,就会使得解链不完全. 但温度也不能过高,因为温度一旦过高(大于 95℃)就会大大影响 Taq 酶的活性,导致它的半衰期急剧缩短.

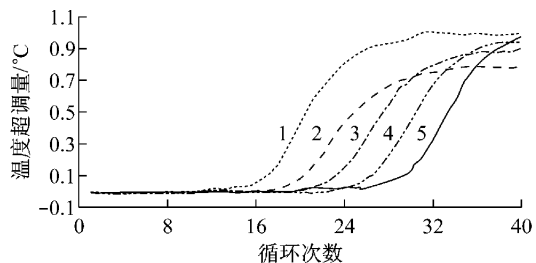
图 2 给出了两种温控精度下的实时扩增曲线,曲线 1 到 5 分别对应 4×10^8 , 4×10^7 , 4×10^6 , 4×10^5 和 4×10^4 份 $\cdot \text{mL}^{-1}$ 的待增靶序列浓度. 从图 2a 看出,由于控制精度有限使得样品扩增没有严格按照指数函数形式进行;图 2b 扩增曲线的斜率更陡,形

收稿日期: 2013-12-30

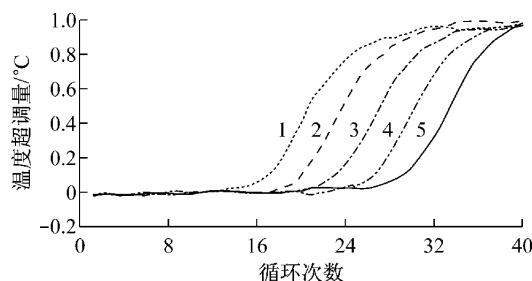
第一作者: 许秀锋(1977—),男,博士生,主要研究方向为生物实验仪器建模与控制. E-mail: xuxiufeng@tongji.edu.cn

通讯作者: 周爱国(1973—),男,副教授,工学博士,主要研究方向为机电建模与控制、生物仪器开发. E-mail: zhouaiguo@tongji.edu.cn

状更加光滑,饱和点也要高于前一种情况.所以,严格控制温度的稳态精度以及超调量成了 PCR 试验能否成功的关键因素.



a 超调量均值 1.16 °C,升降温速率均值 1.37 °C · s⁻¹,
稳态精度 0.20 °C



b 超调量均值 1.17 °C,升降温速率均值 2.27 °C · s⁻¹,
稳态精度 0.06 °C

图 2 两种温控精度下的实时扩增曲线^[1]

Fig.2 PCR curves under two temperature control states^[1]

本文采用基于热电制冷器的 PCR 仪,属于半导体变温式仪器.它利用热电制冷器两端产生的温差来取得加热或制冷的效果.它既无复杂的机械结构,也无传统制冷机所必需的制冷剂,自动化程度高、速度快,可以直接对试管、试剂加热降温.但与此同时,其加热和制冷的速率却不同,所以对 PCR 仪的温度控制系统提出了更高的要求.目前很多 PCR 仪采用容易实现、方便整定且鲁棒性强的比例-积分-微分(PID)控制. PID 控制虽然可以确保热循环稳定、可靠地运行,但是由于自身局限性,无法从根本上解决温控过程中快速性和准确性之间的矛盾,热循环的指标达不到最优值,因此有文献研究了 PCR 仪的复合控制结构算法^[2-4],包括基于给定前馈补偿的 PID 控制算法、模糊-前馈 PID 混合算法、Bang-Bang、前馈及 PID 的混合控制等.

本文通过建立被控对象的数学模型,并利用 Matlab 工具进行仿真的方式,探索 PCR 仪的优化控制,以寻求一种快速、精确的控制方法. Smith 预估对于解决纯滞后问题有很大的优势,并且也广泛应用于很多控制领域,将其引入 PCR 仪的温度控制是

很有价值的工作.

1 PCR 仪模型仿真及试验

1.1 理论模型抽象

PCR 仪的加热结构如图 3 所示,包含基座(铝块样品槽)、热电制冷器以及散热片.加热片共有 6 块,为了增加散热,风从散热片底部进入,并且从侧面流出.

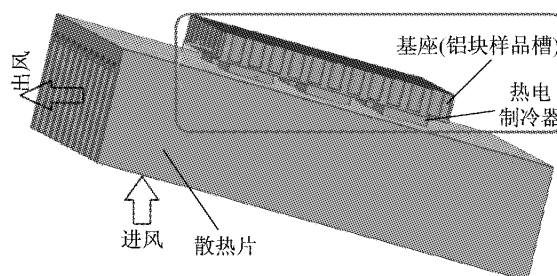


图 3 PCR 仪的加热结构示意图

Fig.3 Heating structure of PCR instrument

设热电制冷器由 N 对 PN 型半导体串联而成,定义其与基座的接触面为热端,温度为 T_h ,其与散热片的接触端为冷端,温度为 T_c . 两者的温差 $\Delta T = T_h - T_c$,热电制冷器的总电阻为 R ,流过热电制冷器的电流为 I ,基座与之进行的热交换功率为 P_t ,则有如下公式^[5]:

$$P_t = Na_{pn}IT_h + \frac{1}{2}I^2R - N\lambda\Delta T \quad (1)$$

式中: a_{pn} 为常数, λ 为总热导率.

此外,与环境的热交换主要为自然对流换热,根据傅立叶效应,其功率 P_{amb} 与基座和环境的温差是正比例关系,可表示如下:

$$P_{amb} = \lambda_t(T - T_b) \quad (2)$$

式中: λ_t 为热电制冷器的热导率, $W \cdot (m \cdot ^\circ C)^{-1}$; T_b 为环境温度, $^\circ C$; T 为基座当前温度, $^\circ C$.

根据比热容的定义,基座温度可以由如下公式得到:

$$T = c(Q_{in} - Q_{out}) \quad (3)$$

式中: c 为质量和比热容乘积的倒数, $^\circ C \cdot J^{-1}$; Q_{in} 为热电制冷器的出热量, J ; Q_{out} 为热电制冷器的散热量, J .

此处研究的控制对象就是基座的温度 T ,根据这些公式可以建立基座温度 T 的仿真模型.

1.2 Matlab 模型

第 1.1 节中并没有考虑到接触热阻、热敏电阻的滞后等.对该仪器进行开环试验,即采用阶跃电流

输入(忽略电流的上升时间),观察温度的采样值,可以发现存在 1.2 s 的纯滞后环节.将这 1.2 s 的纯滞

后环节加入到基座的理论模型中,并参照式(2)~(3),可以建立如图 4 所示的 Matlab 模型.

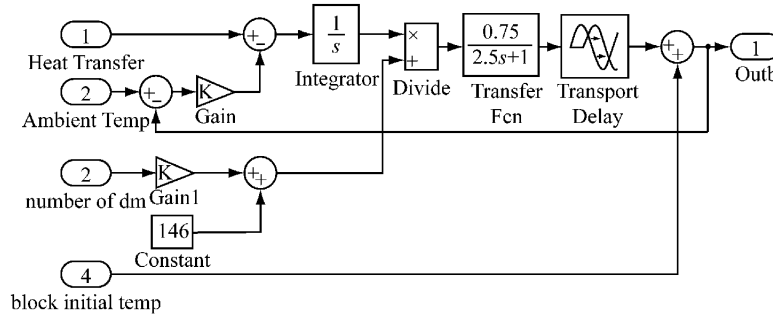


图 4 基座温度与能量输入关系的仿真模型

Fig.4 Simulation model of base temperature and energy input

图 4 模型中有四个输入量:Heat Transfer 表示热电制冷器的输入功率最大加热功率和制冷功率,分别为 588 W 和 204 W;Ambient Temp 表示环境温度,一般取 25°C;block initial temp 表示热电制冷器的初始温度,这里取值与环境温度相同;number of dm 表示需要加热的试剂数目,试验中的试剂是用水代替,其数目为基座上的孔槽数目 96. 图中 Integrator 表示积分环节,Divide 表示微分环节,Transter Fcn 表示模型的传递函数,Constant 表示输入的常量.该模型的输出为 Outb,表示铝块样品槽的温度.模型中常数 146 为不放置试剂时,基座温度下降 1°C 时需要的热量.图中 Gain 和 Gain1 两个比例系数依次为 0.036 2 和 8.81,Transport Delay 为 1.2 s 的纯滞后.由热电制冷供给的热量通过积分,再去除散去的热量就可以得出铝块总能量输入.考虑实际物理对象的惯性特征,添加了一个惯性环节.

上面模型的能量输入为热电制冷器模型的能量输出,其 Matlab 模型建立可以直接依照式(1),模型如图 5 所示.

图 5 模型中,输入包括电流 i ,铝块样品槽温度 T_b 以及散热片温度 T_s ;输出包括热电制冷器热端的输出能量 Outb 和热电制冷器冷端的吸收能量 Outs. T_b 和 T_s 的输入可以从铝块样品台以及散热片模型得出.电流 i 的输入需要建立电路的等效模型.由于研究对象是基座中温度的时滞性,故此处不再单独赘述散热片模型和电流的等效模型.图中 5 个比例环节的比例系数从 Gain 到 Gain4 依次为 1.7,0.054 1,0.285,0.054 1 和 0.285. Add 和 Add1 表示加法器.

综上所述,整体的模型如图 6 所示.图中 Ambient 表示环境温度的输入, Sink with fan 表示

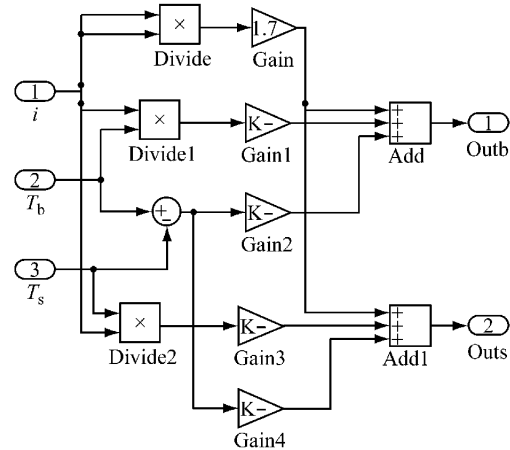


图 5 热电制冷器的能量输出仿真模型

Fig.5 Simulation model of energy output for thermo electric cooler

带风扇的加热模型平台,Scopel 表示示波器.

总体的温度控制模型主要由四部分构成,分别是上述的 PI 电路模型 Sim_circuit、铝块样品槽模型 block、散热片模型 Sink with fan 以及热电制冷器模型 thermal electric module.这四部分之间的输入输出存在耦合关系,最明显的就是热电制冷器模型的输入冷热端温度,分别由铝块样品槽模型和散热片模型提供.图 6 中的 Gain1 和 Gain2 两个比例系数分别为 6 的比例环节,表示共有 6 个热电制冷器.总体模型输入量为控制信号 In1(电压信号),输出为铝块样品槽的温度 Outb.图中 3 个比例环节的比例系数如图所示依次为 0.5 和 6 和 6,常数 25 为环境温度和热电制冷器初始温度,常数 273.15 是 0°C 的绝对温度值.

总体模型的 In1 在持续的 10 V 电压信号输入下,并结合试验情况,可以得出如图 7 所示波形图,说明模型试验与实际试验数据相当吻合,模型建立

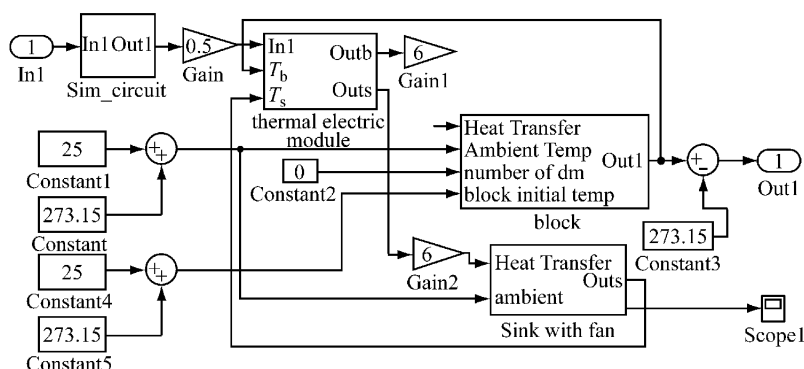


图 6 PCR 仪的温度控制模型

Fig.6 Temperature control model of PCR instrument

正确. 其中, 通道 1、通道 2、通道 3 分别表示试验中第 1 路、第 2 路和第 3 路的铝块样品槽温度, 理论值曲线即为仿真结果.

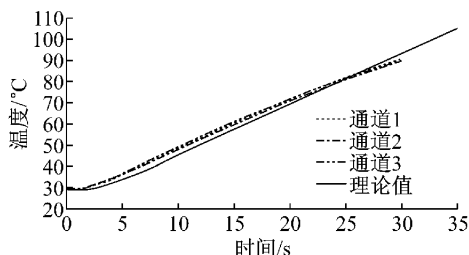


图 7 阶跃电流输入下的温度响应曲线

Fig.7 Temperature response curve under step current input

2 温度控制仿真及试验

2.1 引入 Smith 预估器的温控模型

在工业过程控制中, 有一些控制对象需要高精度以及快速响应, 因此控制系统的滞后作用是不容忽视的. 例如, 本试验所设计的 PCR 仪温度系统中存在 1.2 s 的纯滞后环节, 这 1.2 s 的纯滞后会造成 PID 控制器的积分累积以及温度控制上升过程中的超调和振荡, 进而影响 PCR 反应的特异性和扩增效率.

Smith 预估器^[6]最早是由 Smith 在 1958 年提出, 是一个时滞预估补偿算法, 其实现原理如下:

若 $y(t)$ 是由信号 $x(t)$ 在滞后时间 τ 之后所得, 则 $y(t) = x(t - \tau)$, 采用拉氏变换后, 其时滞因素就可以用传递函数的形式表示为

$$\frac{Y(s)}{X(s)} = e^{-s\tau} \quad (4)$$

不含 Smith 预估器的 PCR 仪温控系统可以简化成如图 8 所示的系统.

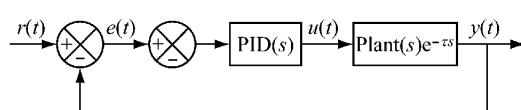


图 8 不含 Smith 预估器的控制系统

Fig.8 Control system without Smith predictor

图 8 中, $PID(s)$ 表示控制器的传递函数, $Plant(s)$ 表示消除纯滞后环节的被控系统的传递函数, $e^{-s\tau}$ 为滞后环节, $r(t)$ 表示控制目标, $y(t)$ 表示系统的输出, $e(t)$ 为 $r(t)$ 和 $y(t)$ 两者的差值, $u(t)$ 为控制器的输出.

Smith 预估器的基本原理是通过估计对象的动态特性, 在负反馈控制的基础上引入一个预估补偿环节. 如图 8 所示的系统, 如果在控制器的环节上再构建一个反馈的环节 $Plant(s)(1 - e^{-s\tau})$, 就能补偿对象中的纯滞后环节, 此时的系统框图如图 9 所示.

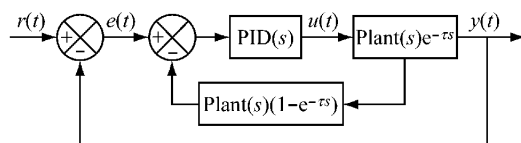


图 9 带 Smith 预估的控制系统

Fig.9 Control system with Smith predictor

由预估器与 $PID(s)$ 组成的总补偿控制器 (简称为补偿器) 传递函数

$$PID(s) = \frac{PID(s)}{1 + PID(s)Plant(s)(1 - e^{-s\tau})} \quad (5)$$

经补偿后的闭环传递函数

$$\Phi(s) = \frac{PID(s)Plant(s)}{1 + PID(s)Plant(s)} e^{-s\tau} \quad (6)$$

可以看出, 经过补偿后的闭环系统, 其 PCR 仪温控系统滞后特性 $e^{-s\tau}$ 相当于已经到了闭环回路以外, 使系统的闭环特征环节不含有纯滞后项, 消除了滞后环节对系统稳定性的影响, 从而改善了系统反应速度和动态性能.

基于 Smith 预估器的以上优势,本文在 PCR 仪的 PID 仿真控制模型中加入 Smith 预估器,力图消除其 1.2 s 的纯滞后环节。

2.2 温度控制仿真

在理论模型基础上,建立 PID 仿真控制模型如图 10 所示。Plant 为 PCR 仪的温度控制模型, PID Controller 为 PID 控制器, Smith 为 Smith 预估器。开关 Manual Switch1 打到 b 位置时,为纯 PID 控制,打到 a 位置时为带 Smith 预估的 PID 控制。它与 PID Controller 模块并联,形成一个补偿环节,用来补偿被控制对象的纯滞后部分,其传递函数 $\text{Plant}(1 - e^{-s})$ 为纯滞后时间,在本文中为 1.2 s。这里 PID Controller 模块的 PID 参数值依次取比例参数 0.8、积分参数 0.01、微分参数 1。图中 TempCurv 为温度参考曲线输入。

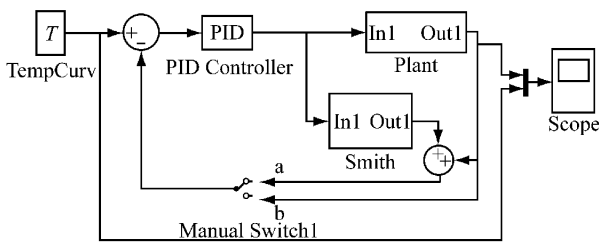


图 10 PID 仿真控制模型

Fig.10 PID simulation control model

仿真时保持同样的 PID 参数,对纯 PID 温度控制与基于 Smith 预估器的 PID 控制器的控制效果进行比较,如图 11 所示。

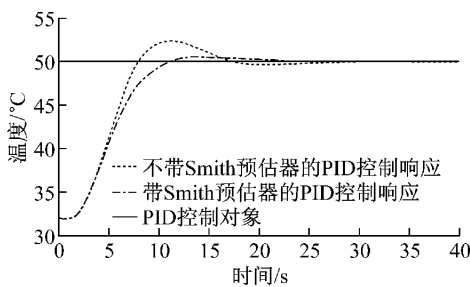


图 11 有无 Smith 预估器的 PID 控制仿真结果

Fig.11 PID simulation results with and without Smith predictor

可以看出,在同样 PID 参数下,Smith 预估器的控制效果好。未添加 Smith 预估器的纯 PID 控制下,在该参数下的阶跃响应有较大的超调和振荡,添加 Smith 预估器之后,超调和振荡则改善了很多,因为后者消除了 1.2 s 滞后导致的积分累积。

2.3 斜坡温度控制目标输入下的温度控制仿真及试验

本文研究的 PCR 仪为了增强温度控制的稳定性,温度控制目标采用了斜坡输入方式。在仿真模型中输入一个斜坡目标值,得到的温度响应曲线如图 12 所示,具体的试验结果也放入图 12 中,可以发现仿真结果与试验结果比较接近。在保持同样 PID 参数的情况下,斜坡响应曲线相当好,相比阶跃响应,过渡得更为平滑,但同时也增加了达到稳态的时间。试验中 PID 所用参数值依次取比例参数 7、积分参数 0.125、微分参数 4。

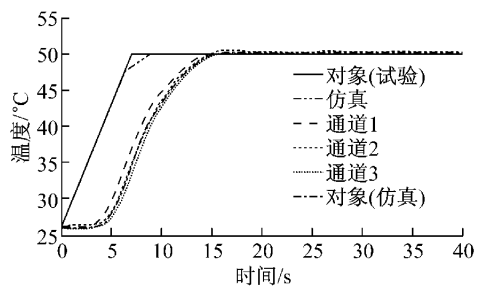


图 12 50°C 斜坡响应曲线(试验-仿真)

Fig.12 Ramp response curve at 50 °C (both experiment and simulation)

然而继续做试验发现,在控制目标位为 80°C 时,添加 Smith 预估器的 PID 控制算法得到的控制曲线如图 13 所示。

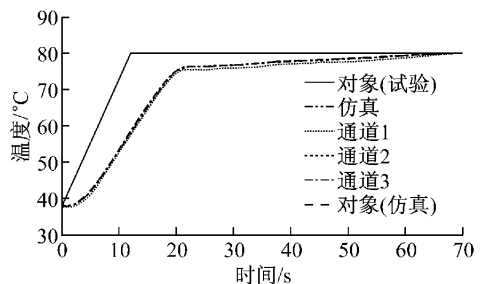


图 13 80°C 斜坡响应曲线(试验-仿真)

Fig.13 Ramp response curve at 80 °C (both experiment and simulation)

从图 13 中可以发现,被控对象在 80°C 的斜坡情况并不理想,有反常的稳定时间,并且有静差出现,也就是说可以预见,即使继续增加控制时间,铝块样品槽的温度也不会达到 80°C。造成这个问题的原因是对散热环节的考虑不周。在铝块样品槽温度升高时,散热量会显著增加,可是在预估中并没有做出相应的调整。更糟糕的是,散热量与环境也有关系,因此完全估计散热环节是不可能的,必须改进所设计的基于 Smith 预估器的温度控制算法。

2.4 基于 Smith 预估器的 PID 控制算法改进

造成控制反常的最直接原因就是,采集得到的温度控制量并没有直接加入到 PID 的输入中去,而是经过 Smith 预估器的加工才加入到 PID 控制器中的,因此与环境有关的散热环节变化未体现在温度控制中.改进的思路就是将实际的采样温度引入到控制器中,从而避免静差.实现的方式是增加一个 PID 环节,控制的流程图如图 14 所示.

图 14 中的椭圆部分为改进前的控制模型,改进后增加了一个 PID 控制器 2,专门用于矫正散热环节的估计偏差.为了不过分干扰椭圆内的控制过程,PID 控制器 2 只会在斜坡输入信号(目标温度)的拐点处开始起作用.这里通过试验只采用了积分环节,积分参数为 0.023.

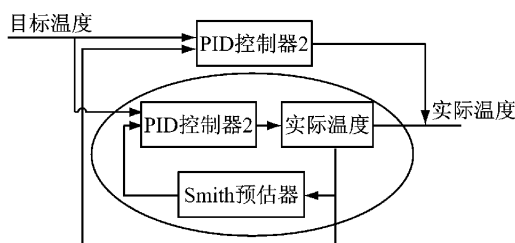


图 14 改进的基于 Smith 预估器的 PID 控制算法

Fig. 14 Improved PID control algorithm based on Smith predictor

采用这种控制方法,最后得出总的试验结果如图 15 所示.通过 94, 52, 70 °C 三个水平的温度段可以看出,达到了良好的控制效果,消除了散热环节变化造成的控制反常现象,极大地增强了控制系统的鲁棒性.在 PCR 仪实际应用中,由于退火温度对于 PCR 的特异性尤为重要,因此还可以在前几个循环使用严谨的退火条件提高特异性,循环设在比估算的 T_m 值高大约 5 °C 的退火温度下开始,然后每个循环降低 1~2 °C,直到退火温度低于 T_m 值 5 °C. 针

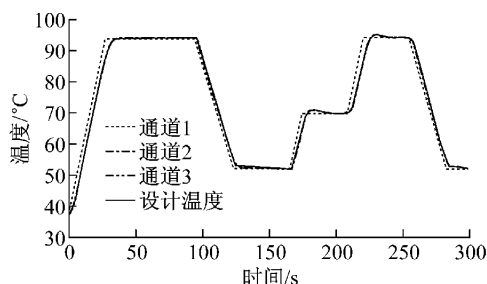


图 15 采用改进的基于 Smith 预估器的 PID 控制算法的控制结果图

Fig. 15 Simulation results of the improved PID control algorithm based on Smith predictor

对样品槽孔的边缘效应比较突出的问题,试验时尽量避免把样本放在边缘处的孔内.

3 结语

本文采用基于 Smith 预估器的 PID 控制方法,缩短了温度调整的时间并且解决了超调问题.然而进一步的试验表明,此方法过分依赖预估精度,未能充分考虑到实际工作中的未知变动.为了增强温度控制系统的鲁棒性,本文提出了增加一个大闭环 PID 控制器 2 的改进温度控制算法,取得了良好的控制效果.本文的模型基于空载情况,但 PCR 仪作为生物仪器,负载变化会对其热容量产生较大影响,从而影响被控对象的数学模型,这一点可作为继续深入研究的方向.本文运用性能良好的基于 Smith 预估器的 PID 控制方法,提高了所搭建的 PCR 仪的温度控制性能,为以后的高端 PCR 仪研究打下了坚实的基础,而且用于解决热滞后性问题的方法对于其他具有类似问题的控制系统也具有极大的参考意义.

参考文献:

- [1] 李奇. 荧光定量 PCR 仪热循环下位机系统开发及控制算法研究[D]. 上海:上海交通大学,2006.
LI Qi. Development of FQ-PCR thermocyclers MC system and control algorithms [D]. Shanghai: Shanghai Jiaotong University, 2006.
- [2] 陈世泽. 基于 ARM 的酶链聚合扩增仪温度控制研究[D]. 杭州:浙江大学,2010.
CHEN Shize. Research on temperature control of PCR instrument based on ARM[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2010.
- [3] PAN Aixian, ZHAO Weihua, ZHANG Min. Temperature-control algorithm design of the PCR instrument [C] // Wireless Communications, Networking and Mobile Computing. Wuhan: Scientific Research Publishing, 2008:1-4.
- [4] LIU Bin, GUO Lingling, DENG Yan, et al. Research of temperature control algorithm in PCR gene amplify instrument [C] // Proceeding of 2011 International Symposium on Bioelectronics and Bioinformatics (ISBB), International Symposium. Piscataway, NJ: IEEE, 2011:119-122.
- [5] 徐德胜. 半导体制冷与应用技术[M]. 2 版. 上海:上海交通大学出版社,1999.
XU Desheng. Semiconductor refrigeration technology and its applications [M]. 2nd ed. Shanghai: Shanghai Jiaotong University Press, 1999.
- [6] 高耿明. 基于 Smith 预估器的无刷直流电机控制[D]. 天津:天津大学,2008.
GAO Gengming. Control of brushless DC motors based on Smith predictor[D]. Tianjin: Tianjin University, 2008.