

神经网络预报在发酵过程异常诊断中的应用

Neural Network Detection of Abnormalities in Fed-batch Fermentation

李运锋¹, 袁景淇^{1,2*}

LI Yun-Feng¹ and YUAN Jing-Qi^{1,2*}

1. 上海交通大学自动化系, 上海 200030

2. 国家生物反应器工程重点实验室, 上海 200237

1. Department of Automation, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China

2. State Key Laboratory of Bioreactor Engineering, Shanghai 200237, China

摘 要 在发酵过程中, 罐批异常(如染菌)会导致产率和产品质量的下降, 如果能及时给出预警, 就能采取相应措施避免或减少经济损失。利用三层 BP 网络, 以头孢菌素 C 发酵为例, 对罐批进行了超前 3 步预报, 比较了正常罐批和异常罐批的预报误差, 给出了异常罐批的三个特征, 并利用这些特征和其它辅助信息, 成功地对异常罐批进行了故障早诊断。

关键词 发酵过程, 神经网络, 故障诊断, 预报误差

中图分类号 TP 273 文献标识码 A 文章编号 1000-3061(2005)01-0102-05

Abstract During fermentation, it is often difficult to detect the abnormalities, for example, caused by contamination on-line. Instead, the faults were detected usually by off-line laboratory analysis or other ways, which in most cases, is too late to remedy the situation. In this paper, a simple three-layers BP network was used for the early prediction of the amount of product, based on the difference in prediction errors between normal and abnormal charges and other accessorial information, such as profit function and pH value. In addition, three indications characteristic to abnormal charge are incorporated in practical operation. The prediction for Cephalosporin C Fed-batch Fermentation in a Chinese pharmaceutical factory was studied in details as an example and the result shows the abnormal charge can be discovered early successfully using the method.

Key words fermentation process, neural networks, fault detection, prediction error

在生物发酵过程中, 微生物的生长对环境变化极为敏感, 如果生产条件偏离了预先设定的最佳条件, 就会影响其内部的代谢过程, 降低产生菌的质量和数量, 甚至得不到所要求的产物。另外, 如果发酵过程感染杂菌, 不仅要多消耗培养基中的营养成分, 而且还会产生某些有害于产生菌生长和代谢的物质, 进而使生产率下降。如果能在异常出现的初期

及时给出预警信息, 从而采取相应的措施, 将能减少损失, 甚至避免异常的发生。但是生物发酵过程复杂, 很多关键变量如基质浓度、生物量需要离线分析, 滞后时间长, 难以及时地对发酵趋势和故障做出预警。近年来, 许多故障诊断的方法被提出, 如动态模型技术^[1]、定量模拟技术^[2]、神经网络技术^[3]、多变量统计技术^[4]等, 但这些技术或者较为复杂, 或者

Received: May 27, 2004; Accepted: August 12, 2004

This work was supported by a grant from the National Natural Sciences Foundation of China (No.60375039) and the Open Project Program of SKLBE/EC-UST.

* Corresponding author. Tel: 86-21-62932031; E-mail: jqyuan@sjtu.edu.cn

国家自然科学基金资助项目(No.60375039); 华东理工大学生物反应器国家重点实验室开放基金。

需要确切的动态模型,应用范围有限。文献[5]建立了一个4-6-6-1神经网络结构模型,利用发酵过程中在线可测量的参数(如温度、pH、溶氧、CO₂产生率等),来预测难以在线测量的参数(如菌体的生物量、产物浓度等),进而根据预测误差来判断故障发生。但该文只对当前时刻不可在线测量参数进行估计比较,及时性和准确性有限,且网络结构较为复杂。文献[6]提出了一种基于人工神经网络的滚动学习预报技术,对发酵状态变量成功的进行多步超前预报,并指出可以利用多步超前预报误差来对异常罐批进行故障诊断,但没有对故障分析进行详细的研究。

本文在滚动学习预报技术基础上,以某厂头孢菌素C生产车间53个历史罐批(包括正常罐批50个和异常罐批3个)为例,做了拟在线预报,并对正常罐批和异常罐批预报结果做了比较,提出了一些罐批异常判断的定量和定性特征,能够对发酵过程异常及时给出预警,并结合其它的辅助信息(如pH值、效益函数实际值和预报曲线等),来进一步确定故障原因和采取相应的措施。

1 人工神经网络

1.1 滚动学习预报方法

滚动学习预报方法是利用历史罐批数据和当前罐批的已知信息组成训练库对神经网络进行训练,文献[6]给出了该方法的详细说明。训练数据对定义为 $\{X(T_k), Y(T_k)\}$,其中 $X(T_k)$ 为给定输入数据窗口覆盖输入向量, $Y(T_k)$ 对应的输出数据窗口覆盖输出向量,通过离散化每一个数据窗口所覆盖的过程变量,可得到一系列的输入输出数据对。对应于第 k 个数据窗口的输入输出数据对 $\{X(T_k), Y(T_k)\}$ 由等式(1)~(3)给出。

$$X(T_k) = [T_k x(T_k) \ x(T_k - 1\tau) \ x(T_k - 2\tau) \ \cdots \ x(T_k - m\tau)]^T \tag{1}$$

$$x(T_k) = [F_1(T_k) \ F_2(T_k) \ F_3(T_k) \ F_4(T_k) \ F_5(T_k)]^T \tag{2}$$

$$Y(T_k) = [P(T_k + T_{p1}) \ P(T_k + T_{p2}) \ P(T_k + T_{p3})]^T \tag{3}$$

式中 T_k 是输入数据窗口右边界所处的发酵时间,即当前时间; $F_i(T_k)$ 为数据窗口覆盖的输入变量的累积量,如产量、基质浓度、氧消耗量和二氧化碳产生量等; τ 是对输入数据窗口覆盖的过程变量进行离散化的时间间隔,即离散化步长; m 是数据窗口的等分数。所以,输入向量 $X(T_k)$ 是由输入数据窗口覆盖的过程变量离散值及当前时刻 T_k 本身组成,输出向量 $Y(T_k)$ 由下1~3步时刻的待预测变量

的累积量构成, $T_k + T_{pi}$ 为预报时刻。

1.2 神经网络设计

在各种人工神经网络中,BP网络是最简单和应用最广的网络结构,对于头孢菌素C状态变量预报而言,3个隐层神经元,隐层采用sigmoid激发函数,输出层为线性函数的3层BP网络就可以获得满意的预报精度。拟在线仿真表明,用效价、豆油消耗量、菌丝总量三个状态变量做为神经网络输入变量,就可以取得较好的预报精度。对于头孢菌素C发酵过程,对其进行3步(步长为8h)24h预报可以满足工业需要。选取输入数据窗口宽度为40h,离散化时间步长为8h。这样,网络结构即为19-3-3。

训练数据库基于统计理论进行选取和更新,用于训练的历史罐批须在相同的工艺条件下,具有较好的代表性,能够反映头孢菌素C生产过程规律的正常罐批数据,即极端异常罐批和故障罐批的数据不进入数据库。仿真表明,40条罐批(样本数700条左右)数据组成的训练库是比较合适的,既避免了过多的训练样本造成训练时间的增加,又能较好地代表了头孢菌素C生产过程规律。

一般来说,引入神经网络的过程变量必须是那些与产物生成有直接动态关联的变量,对于那些控制得比较稳定的变量,如pH、罐温等常不予考虑。基于神经网络的学习预报机理如图1。

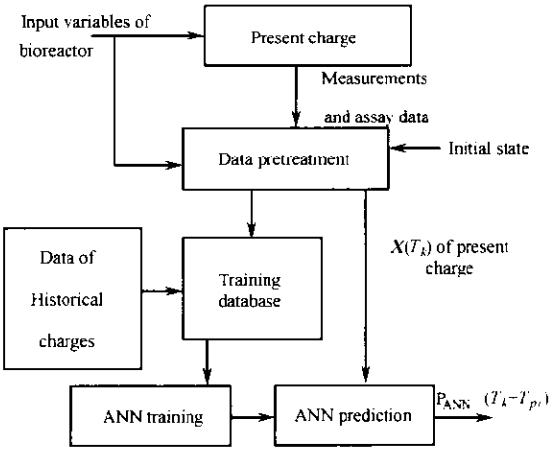


图1 滚动学习-预报机理图
Fig. 1 Schematic description of the rolling learning-prediction model

2 异常罐批故障诊断

2.1 判断标准

利用基于人工神经网络的滚动学习预报技术,对头孢菌素C正常发酵罐批进行超前24h预报,平

均预报误差不超过 5%, 对于异常罐批, 平均预报误差要大的多。在仿真研究基础上, 为了便于异常罐批故障诊断和实际操作应用, 本文给出了异常罐批预报误差三个基本特征。

(1) 预报误差的绝对值持续增长或者发散。

(2) 持续增长以后, 相对误差发散到预定的阈值误差区间 $[e_{r1}, e_{r2}]$ 外。

(3) 各步预报误差偏离方向一致。即对于异常罐批, 无论是 +8h、+16h 或 +24h 预报, 预报值和实际值偏离方向一致。

文献[7]指出, 对于滚动学习预报技术, 在发酵过程的前期, 由于当前罐批的已知信息有限, 预报误差相对较大, 随着发酵过程的进行, 当前罐批的已知信息越来越多, 预报精度将越来越高。对于头孢菌素 C 的发酵, 发酵时间 $t \geq 96h$ 后的预报误差已经很小。

阈值误差区间选取过大, 会造成异常罐批的漏判断, 选取过小, 会造成正常罐批的误判断, 在统计意义下得到较为科学, 即可用所有正常罐批发酵中后期 ($t \geq 96h$) 相对预报误差 95% 置信限决定着阈值误差区间的大小, 这意味着 95% 预报误差落在该区间内。对于拟在线仿真用的某厂头孢菌素 C 生产罐批而言, +8h、+16h 和 +24h 预报误差的置信限分别为: $[-0.042, 0.035]$ 、 $[-0.046, 0.042]$ 和 $[-0.053, 0.051]$, 选取各预报区间下限最小值和各区间上限最大值为阈值误差区间的上下限, 即阈值误差区间为 $[-0.053, 0.051]$ 。

2.2 正常罐批和异常罐批预报比较

以某车间头孢菌素 C 53 个历史生产罐批为例 (其中罐批 15、50 和 51 为 3 个异常罐批), 进行了拟在线预报, 预报结果如图 2 所示, 其中正常罐批选取罐批 19 来代表。

从图 2 中可以看出, 正常罐批的预报精度要远高于异常罐批, 各发酵时刻预报误差如图 3 所示。

从图 2 和图 3 还可以看出, 在发酵前期 ($64h < t < 96h$), 无论正常罐批或异常罐批, 相对预报误差都很大, 96h 以后, 正常罐批预报将逐渐减小, 且一般随发酵过程增加而降低, 如图 3(c)。而异常罐批却非如此。罐批 15 在发酵时间 120h 出现异常, 各步预报从 120h 开始预报误差持续增大, 最后增大超过阈值误差上区间 e_{r2} , 且误差偏向一致, 各步预报值均大于实测值, 如图 3(a)。罐批 51 在发酵时间 116h 出现异常, 误差在 124h 时超出了阈值误差区间, 而且各步预报误差偏向一致, 如图 3(d)。罐批 50 一开

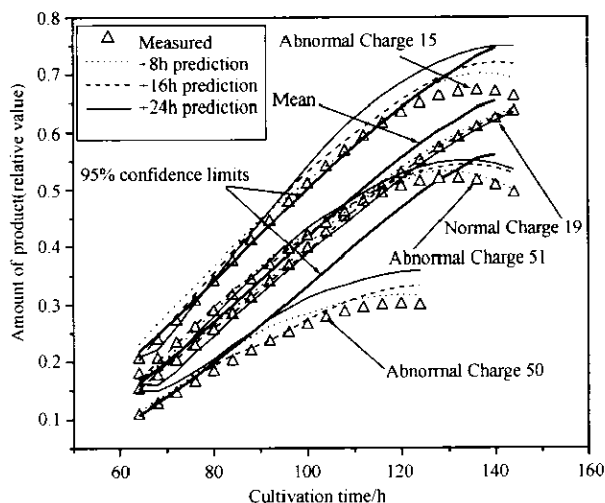


图 2 正常罐批和异常罐批的产量(相对值)预报比较

Fig. 2 Comparison of production amount (relative value) between normal and abnormal charges

始预报误差就出现发散情况, 没有收敛趋势, 且误差偏向一致, 如图 3(b)。

神经网络的预测误差本身将为异常罐批早期诊断提供重要信息。以图 3(d)所示罐批 51 为例, 约在接种后 116h 发生了染菌(事先未知), 124h 处, 24h 超前产量预报误差达 5.2%, 再过 4h, 该预报误差升至 6.5%, 由此看来, 124h 处已可给出罐批异常的预警信息, 因为正常罐批发酵中期的 24h 超前预报相对误差一般在 $[-0.053, 0.051]$ 区间内。

神经网络训练库由历史罐批中有代表性的正常罐批组成, 只有正常的发酵罐批才会有高精度的预报。显然, 预报误差只能及时给出罐批异常预警, 不能确定引起故障的原因, 需要再辅助其它的信息(如效益函数的变化趋势、基质消耗速率、得率系数、发酵液的粘度和 pH 值等)区分它是由染菌引起还是由种子质量或操作不当等引起。

3 故障进一步确定及处理措施

3.1 其它信息判断

对于预警罐批, 需要辅助其它的信息来判断故障原因。常用的信息为发酵过程变量和参数, 如 pH 值、二氧化碳产生量、发酵液粘度和搅拌速率等。如罐批 50, 注意其它相应发酵过程参数, 如 pH 值、二氧化碳产生量、发酵液粘度等, 没有发现特别异常或者突然异常的地方, 且一开始罐批的产量和效益走势就很低, 前期流加补料过程按照统一的工艺, 没有什么特殊之处, 由此基本可以判断该罐批异常原因主要是种子质量引起, 即种子质量引起了该罐批超

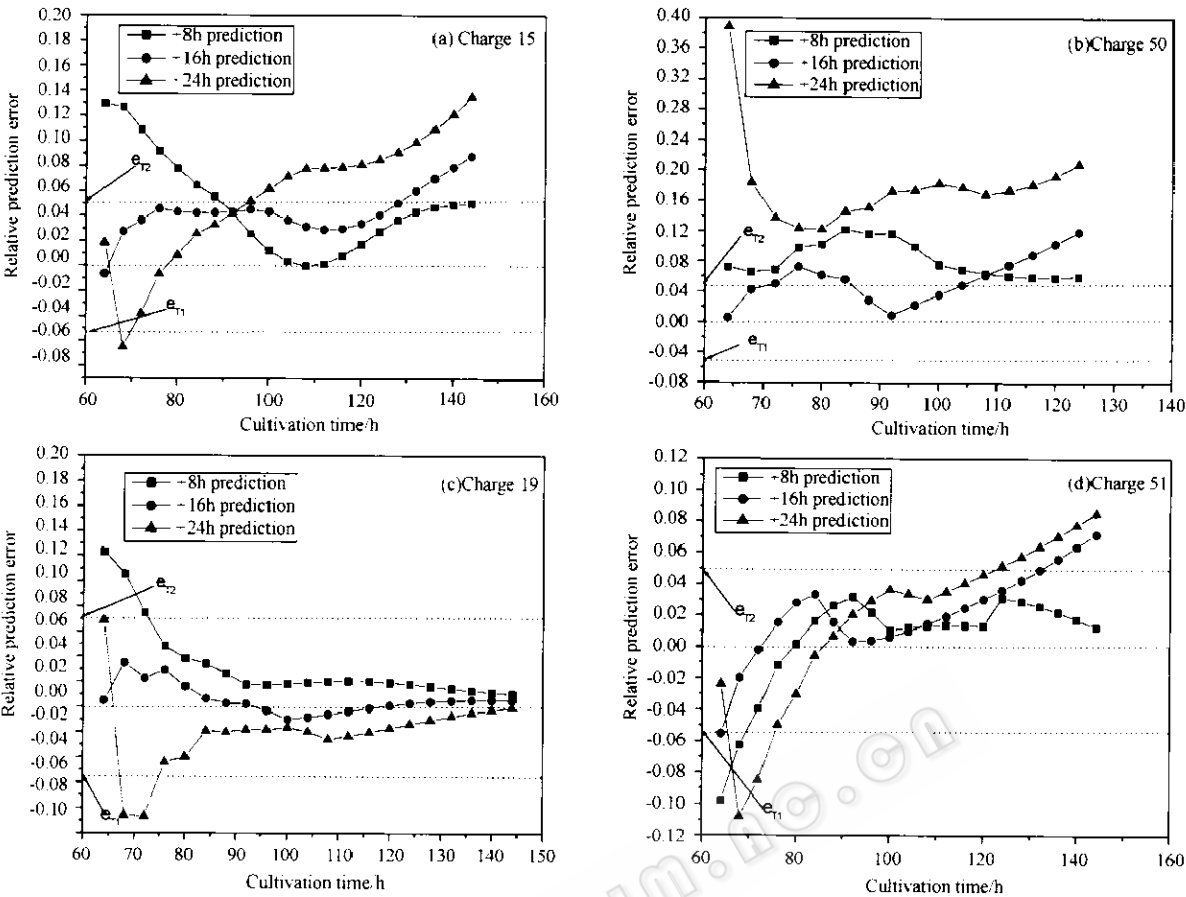


图 3 正常罐批(c)和异常罐批(a、b、d)相对预报误差的比较

Fig. 3 Comparison of relative prediction errors for a normal charge (c) and three abnormal charges (a, b, d)

低效益。对于罐批 51, 预报误差在 124h 给出预警, 综合其它信息发现该罐出现染菌。同样, 罐批 15 出现预警时, 检查其关键变量, 发现主要原因是操作不当造成。

引起罐批异常的原因有很多, 如染菌、操作不当、设备故障等, 对不同原因可以采取不同的操作。如因操作不当引起的, 可以调整操作方法; 如是染菌原因, 可以考虑立刻放罐。

3.2 效益函数及预报曲线

效益函数 $J(T_f)$ 是生物发酵过程动态调度和经济效益优化的重要依据, 其定义为单位时间内一个罐批所创造的毛利润, 即:

$$J(T_f) = \frac{P_{in} - P_{cost}}{T_p + T_f} \tag{4}$$

式中: P_{in} 为产品销售收入; P_{cost} 是成本支出; T_f 是指发酵时间; T_p 是对同一发酵罐而言, 相邻两个罐批之间时间间隔(即放罐、清洗、灭菌、接种等所需的操作时间)。详细计算见文献[7]。

图 4 给出了正常罐批(罐批 19)和异常罐批(15、50 和 51)效益函数实际值和超前 24h 预报曲线。

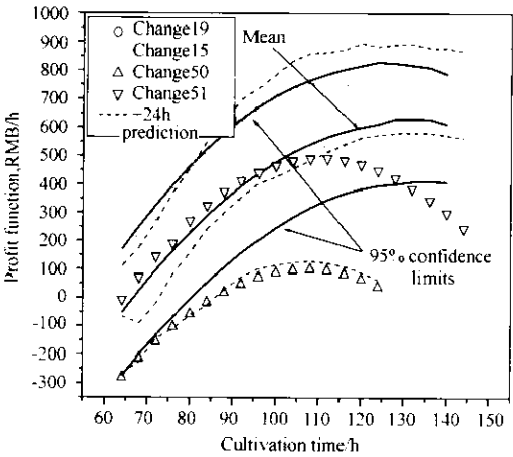


图 4 正常罐批和异常罐批的效益函数预报

Fig. 4 Comparison of the profit function prediction between the normal charge and the abnormal charge

效益函数是反映罐批效益的最直观参数, 也是对罐批采取措施的一个重要参考量。对于正常罐批, 由于超前 24h 预报曲线精度较高, 可以定量利用其预报值来对动态补料控制进行优化, 以及合理安排罐批停罐顺序及时间, 使整个车间的效益最大化。对于异常罐批, 效益函数的预报精度较低, 但预报曲

线趋势和实际值趋势基本一致,可以定性进行利用,结合效益函数实际值选择停罐时间。如罐批 15,异常原因由于操作不当,且超前 24h 预报曲线趋势不错,首先考虑是改变操作而不是立刻停罐;罐批 50,一开始效益函数就很低,且超前 24h 预报曲线走势也一直很低,可以考虑立刻停罐;罐批 51 实际效益函数值在 108h 达到最大值,然后开始下降,超前 24h 预报曲线显示 108h 后趋势走低,即说明罐批效益开始下降,应立刻停罐。

4 结论

本文讨论了利用基于人工神经网络的滚动学习预报技术,对罐批产量进行预报,利用预报误差极其大于正常预报误差,来提前发出报警信息。并再结合其它信息,如 pH 值、二氧化碳产生量等,对异常原因进行判断,并结合效益函数实际值和预报曲线,异常类型,来决定停罐和安排车间调度或者采取其它措施,从而尽可能的降低损失。

REFERENCES(参考文献)

- [1] Isermann R. Process fault detection based on modeling and estimation methods. *IFAC by Pergamon Press*, 1983, 1: 7-30
- [2] Herbert MR, Williams GH. An initial evaluation of the detection and diagnosis of power plant faults using a deep knowledge representation of physical behaviour. *EXPERT SYSTEMS*, 1987, 4(2): 90-99
- [3] Yu DL, Gomm JB, Williams D. Sensor fault diagnosis in a chemical process via RBF neural networks. *Control Engineering Practice*, 1999, 7(1): 49-55
- [4] Gregersen L, Jorgensen SB. Supervision of fed batch fermentations. *Chemical Engineering Journal*, 1999, 75(1): 69-76
- [5] Massimo CD, Montague GA, Willis MJ *et al.* Towards improved penicillin fermentation via artificial neural networks. *Computers & Chemical Engineering*, 1992, 16(4): 283-291
- [6] Yuan JQ, Vanrolleghem PA. Rolling learning- prediction of product formation in bioprocesses. *Journal of Biotechnology*, 1999, 69: 47-62
- [7] Yuan JQ, Guo SR, Schuegerl K *et al.* Profit optimization for mycelia fed-batch cultivation. *Journal of Biotechnology*, 1997, 54: 175