

基于变分自动编码器与协整分析融合连续制药流程异常监测与溯源方法

李晓晨^{1,2}, 王正松^{1,2†}, 郭戈^{1,2}, 韩萌^{1,2}

(1. 东北大学秦皇岛分校 研究生分院, 河北 秦皇岛 066000; 2. 东北大学 信息科学与工程学院, 沈阳 110004)

摘要: 针对连续制药流程中的多工况、非平稳及变量间强耦合等复杂特性, 提出一种数据驱动异常监测溯源方法. 该方法结合狄利克雷过程高斯混合模型 (DPGMM)、变分自动编码器 (VAE) 与协整分析 (CA) 等方法的优点, 旨在实现对连续制药流程的高效异常监测及溯源. 首先, 框架以 DPGMM 为工况识别的核心手段, 有效解决连续制药流程中相似工况难以区分的问题; 其次, 针对连续制药流程的非平稳特性及闭环控制对其变量间相关关系带来的影响, 提出融合 CA 与 VAE 的过程监测方法, 可有效减少误报, 提高异常监测的准确性和可靠性; 同时, 通过重构数据集和绘制贡献图的方式实现异常变量的精确定位, 克服变量间的“污染”现象; 最后, 通过药物连续给料-混合-双螺杆湿法制粒过程的仿真案例研究, 验证所提出方法的可行性和有效性.

关键词: 连续制药流程; 非平稳过程; 狄利克雷过程高斯混合模型; 变分自动编码器; 协整分析; 异常监测与溯源方法

中图分类号: TP 文献标志码: A

DOI: 10.13195/j.kzyjc.2025.0512

引用格式: 李晓晨, 王正松, 郭戈, 等. 基于变分自动编码器与协整分析融合连续制药流程异常监测与溯源方法 [J].

An anomaly monitoring and tracing method for continuous pharmaceutical process based on variational autoencoder and cointegration analysis

LI Xiao-chen^{1,2}, Wang Zheng-song^{1,2†}, Guo Ge^{1,2}, Han Meng^{1,2}

(1. College of Information Science and Engineering, Northeastern University, Shenyang 110004, China; 2.)

Abstract: This paper proposes a data-driven anomaly monitoring and tracing method for the complex characteristics of continuous pharmaceutical processes, such as multi-operating conditions, non-stationarity, and strong coupling among variables. It combines the advantages of the Dirichlet process Gaussian mixture model (DPGMM), variational autoencoder (VAE), and cointegration analysis (CA) to achieve efficient anomaly detection and source tracing in continuous pharmaceutical processes. Firstly, the framework uses the DPGMM as the core method for operating condition identification, effectively solving the problem of distinguishing similar operating conditions in continuous pharmaceutical processes. Secondly, to address the non-stationarity of continuous pharmaceutical processes and the impact of closed-loop control on the correlation among variables, a process monitoring method integrating the CA and VAE is designed, which effectively reduces false alarms and improves the accuracy and reliability of monitoring. Meanwhile, through the means of reconstructing the data set and drawing contribution plots, the precise location of faulty variables is achieved, overcoming the "contamination" phenomenon among variables. Finally, the feasibility and effectiveness of the proposed scheme are verified through a simulation case study of the feeder blending-twin screw granulation (FBTG) process.

Keywords: continuous pharmaceutical process; non-stationary process; dirichlet process gaussian mixture model; variational autoencoder; cointegration analysis; anomaly monitoring and tracing method

收稿日期: 2025-05-16; 录用日期: 2025-09-05.

基金项目: 国家自然科学基金项目 (62203095), (62203094); 河北省自然科学基金项目 (F2024501018), (F2021501009), (H2024501002), (F2023501021); 中央高校基本科研业务费项目 (N2423025).

通信作者. E-mail: wangzhengsong@qhd.neu.edu.cn.

0 引言

药物是用于治疗救人的特殊商品,关系民生福祉,故药物质量控制至关重要,是制药业重点关注的战略需求问题.在“工业4.0”、“中国制造2025”等国家战略推动的智能制造时代浪潮下,“Pharma 4.0(即制药工业4.0)”战略规划的实施标志着制药行业的发展已正式步入智能制药时代^[1-3].在此趋势下,制药业正逐步朝着智能化、个性化和绿色化方向迈进,且对药物定制化的需求和趋势愈发显著^[4,5];同时,制药业逐步从传统批量生产向现代化连续制造模式转变,以提高制药灵活性和生产效率、实现更优质量控制、降低能源消耗等^[6];而且这一变化进一步提出了对高效过程监控策略的迫切需求,以保障药物质量的一致性和稳定性.

然而,个性化需求不确定性导致药物研发阶段的配方频繁调整,进而带来原料工况的多变性;另一方面,环境变化、设备老化、工艺漂移以及传感器波动等因素导致连续制药流程具有非平稳特性.当药物质量指标出现问题时,药物研发人员往往无法判断制药流程异常的根源所在;在经验尝试性操作调整无法解决问题的情况下,研发人员通常采用实验方式重新设计新配方工况下的操作空间,但原料工况的多变性往往导致药物研发阶段质量控制历经大量重复低效的实验性工作,进而使得操作设计低效高耗.同时,非平稳特性会给连续制药流程带来较高的虚警率,进一步增加了药物研发成本.因此,针对具备非线性、多工况以及非平稳特性的连续制药流程的异常监测溯源方法研究,可为药物研发阶段的质量控制提供关键的异常位置信息,具有重要的理论与现实应用价值.

制药领域主流的异常监测技术聚焦于多元统计分析方法,包括偏最小二乘法(Partial Least Squares, PLS)、主成分分析(Principal Component Analysis, PCA)及其变体算法等.然而,随着连续制药流程复杂性的增加,过程变量间的相关性与非线性随之提升.传统基于多元统计分析的方法难以进行有效处理,从而影响监测性能.为此,研究人员进行了一系列改进,其中最常用的是核方法,如核PCA、核PLS等^[7].但由于核技术的局限性,这些方法仅限于处理中小型样本.为了进一步提高监测性能,研究人员将深度学习技术应用于复杂工业过程.由于能够处理大规模数据并提取深层特征,深度学习技术已经在工业过程监测领域取得了一定的研究进展.其中,变分自动编码器(Variational Autoencoder, VAE)得益

于其强大的自主学习和数据降维能力,已经在材料工程^[8]、金属冶炼^[9]、机械制造^[10]、生物信息学^[11]和化学工程^[12]等多个领域内得到广泛的应用;然而,在连续制药流程异常监测溯源领域的相关研究鲜见报道.

制药流程受到配方、规格、原料及成本等多重因素影响,具有多样的系统状态和操作模式.因此,传统的单模型监测方法不能直接应用于制药流程^[13].为了提高监测模型的适用性,研究人员采取了多种措施,其中自适应建模方法包括递归PCA^[14]、慢特征分析(Slow Feature Analysis, SFA)^[15]、平稳子空间分析(Stationary Subspace Analysis, SSA)^[16]等.此类方法需要频繁更新模型以适应变化,虽利于早期异常监测,但同时也可能有增加误报的风险.而且频繁更新模型伴随大量的数据处理,会导致计算成本显著增加.多模型建模方法的监测效果依赖于工况辨识的准确性,常见的辨识方法有基于原型^[17]、密度^[18-19]、模型^[20-22]以及滑窗^[23]的聚类等.其中,高斯混合模型(Gaussian Mixture Model, GMM)已被证明可以有效地将运行数据根据可能的工况划分为不同的模式^[24].但GMM受初始参数影响,易陷入局部最优,且收敛速度在实际应用中可能较慢.为此,Fan Wei等人^[24]通过结合深度自编码器,提高了GMM的聚类效率;Wang Rongrong等人^[25]利用迁移学习技术,开发了一种通用的迁移分布式GMM聚类框架,加快了聚类收敛速度;Paul Fearnhead^[26]利用共轭先验条件下的狄利克雷过程模型(Dirichlet Process, DP)来确定GMM中混合成分的数量,实现了GMM参数的自适应估计.

然而,上述异常监测方法通常基于一个基本假设,即过程数据是平稳的.但实际连续制药流程受多种因素影响往往具有非平稳特性.在异常监测时,若过度关注生产数据的非平稳特性,会导致过拟合,从而引发高虚警率,影响监测的准确性和可靠性;若忽视过程数据的非平稳特性,则可能无法充分捕捉过程数据中的动态变化,导致检出率降低,无法及时发现潜在故障或异常.因此,在进行连续制药流程监测时,如何平衡数据的非平稳特性与学习模型的精度是实现精确高效监测与溯源的重要挑战.常见的处理非平稳特性的方法有慢特征分析^[27]、协整分析(Cointegration Analysis, CA)^[27-28]以及平稳子空间分析^[29-30,35]等.其中,CA具有从非平稳数据中提取变量间长期均衡关系,进而反映连续制药流程实际运行状态的优势.

针对上述问题,本文从多模型建模角度出发,针

对连续制药流程的多工况与变量间强耦合问题, 提出了一种基于 DP-GMM 与 VAE 相结合的非线性多模型异常监测溯源框架. 其次, 考虑连续制药流程的非平稳特性, 针对监测过程中难以区分正常波动、工况切换和真实异常的问题, 在原有方案的基础上融

合 CA 与 VAE, 充分利用二者优势设计了三种监测统计量以提高监测性能. 总体而言, 本文针对连续制药流程的非线性、多工况、非平稳特性创新性地设计了一种异常监测框架, 其流程如图 1 所示. 本文主要贡献总结如下:

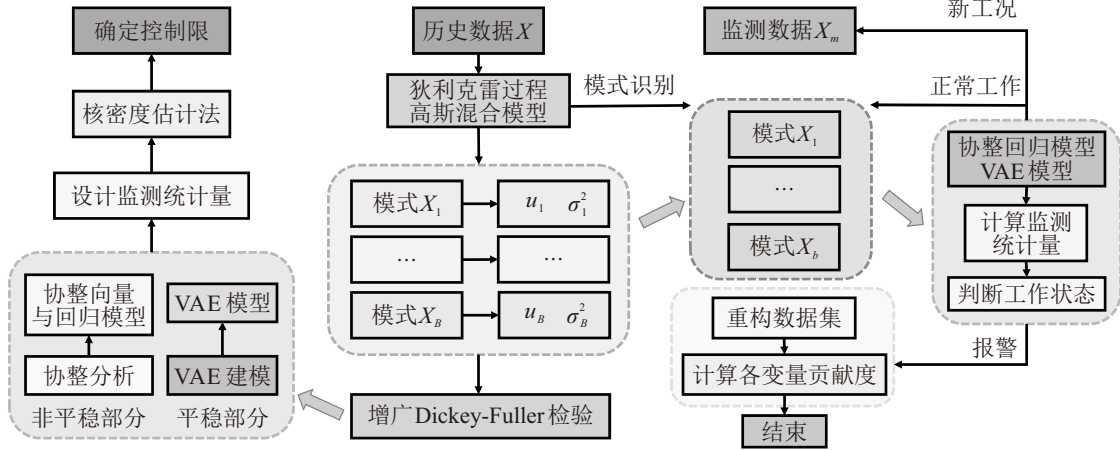


图1 针对非线性多工况非平稳过程的监测流程图

(1) 针对连续制药流程非线性与多工况特点, 结合 DP-GMM 与 VAE 设计异常监测方案, 在提高异常检出率的同时降低了虚警率; 通过重构数据集与绘制贡献图的手段, 实现故障变量的精确定位.

(2) 深入分析闭环控制下连续制药流程中的动、静态变化, 在原有方案的基础上融合 CA, 使其能够处理过程数据中的非平稳特性, 进一步提升异常监测性能.

(3) 基于给料-混合-双螺杆湿法制粒 (Feeding-Blending-Twin screw granulation, FBTG) 过程进行案例研究, 验证了上述异常监测溯源方案的可行性与有效性.

1 问题描述

药物连续生产过程包括进料、混合、制粒、干燥、压片、包衣等多个工序. 其中, FBTG 工艺集成了进料、混合与双螺杆湿法制粒工序, 是药物连续生产模式中的前段核心工序, 其工序示意图如图 2 所示. 本文基于文献 [33-34] 建立的 FBTG 过程机理模型进行相关案例研究. 该模型考虑到螺杆上空间分布的不均匀性, 根据元件种类的不同对设备进行分区建模. 建模思想及流程详见文献 [33-34], 本文不再赘述.

由于连续制药流程具有多工况与非平稳特性, 因此如何对流程中的相似工况进行区分, 如何应对监测过程中存在的工况切换、正常波动、真实异常混淆问题, 以及如何处理其非平稳特性以及闭环控制对运行特性和变量间相关关系的影响是本研究要解

决的首要问题. 然而, 在连续制药流程中普遍存在着相似的工况条件与操作环境, 所以, 为了实现高效精确的过程监测, 本文必须寻求合适的方法对工况进行准确识别. 聚类分析作为一种高效工具被广泛用于工况的辨识, 其中基于模型的聚类方法利用统计或机器学习模型, 能够适应复杂的数据分布. 鉴于 DPGMM 具有自适应确定聚类数量、对初始参数不敏感等特性, 本文将作为工况辨识的主要手段. 随着生产过程的进行和数据的积累, DPGMM 能够持续学习并优化自身模型参数, 这使得它在面对相似工况时, 能够实现更精确的分类.

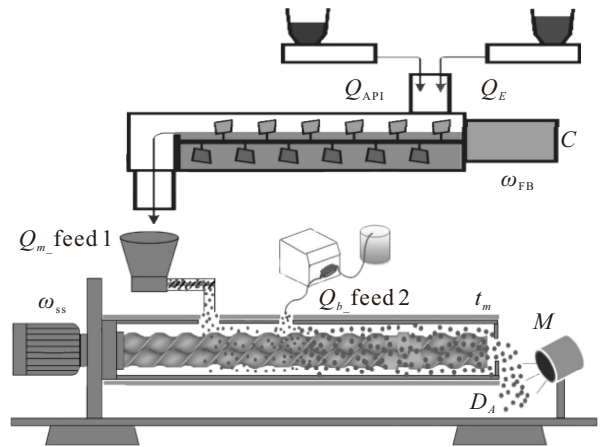


图2 FBTG 工艺示意图

另一方面, 由于连续制药流程在进行工况切换或发生正常波动与实际异常时会导致过程数据的均值和方差发生改变, 因此很多监测方法会将三者混淆. 此外, 连续制药流程通常具有非平稳特性, 而闭

环控制也会对生产流程的运行特性和变量间相关关系造成影响,这使得监测任务变得复杂.由于控制回路的补偿机制,当生产流程出现正常波动时,其控制性能往往维持与先前正常运行状态相似的特征,具体表现为长期均衡关系保持不变,仅动态性能出现波动.当在控制器的作用下进行工况切换时,系统的动态性能保持稳定,其变化主要体现在长期均衡关系的调整上.当生产流程发生实际故障时,控制器将失去对扰动的有效抑制能力,导致长期均衡关系发生显著改变,并伴随动态性能的异常^[31].基于上述分析,本文提出一种融合 CA 与 VAE 的连续制药监测溯源方法,基于 VAE 处理连续制药流程非线性的同时通过 CA 提取变量间的长期均衡关系.在此基础上本研究设计了三种监测统计量分别反映运行状态的静态偏差和动态波动.在线监测时,通过评估生产过程的动、静态信息,能够显著提升故障监测的准确性,有效减少误报现象.

2 连续制药流程的监测溯源方案设计

针对连续制药流程的非线性、多工况及非平稳特性,本文首先使用 DPGMM 作为工况辨识手段,利用 CA 和 VAE 对生产过程的非平稳特性及非线性进行处理,然后通过重构数据集和绘制贡献图对故障变量进行定位.

2.1 基于 DPGMM 的工况识别

给定连续制药流程的采集样本数据集 $X = [x_1, x_2, \dots, x_n] \in R^{n \times m}$, $x_i \in R^{1 \times m}$ 其中 n 为样本数量, m 为监测变量数.考虑到工况数量的不确定性,本文采用 DPGMM 方法对连续制药流程的工况进行划分,具体过程如下:

step 1: 初始化 DP, 初始化基础分布 H 和浓度参数 α (分别选择高斯分布、威沙特分布作为其均值与协方差矩阵的先验), 并设定组件数为数据集的大小 n , 以确保捕捉所有潜在组件;

step 2: 分配指示变量, 利用 DP 为每个观测值 x_i 分配一个指示变量 c_i , 表示该观测值属于哪个组件.

step 3: 迭代更新, 重复下面过程直至算法收敛;

a. 初始化组件参数: 对于每个组件 j , 初始化均值 μ_j 和协方差矩阵 Σ_j .

b. Gibbs 采样:

① 对于每个观测值 x_i 和对应的指示变量 c_i , 计算其属于每个组件 j 的条件概率 $p(c_i = j | c_{-i}, \alpha) = \frac{n_{-i,j} + \alpha/B}{n + \alpha - 1}$, 其中 B 为工况数量.

② 根据计算出的条件概率, 从多项分布中抽取

新的组件标签.

③ 更新组件参数 μ 和 Σ , 根据新的组件分配重新计算每个组件的均值和协方差矩阵.

step 4: 输出结果, 输出每个观测值的组件归属 (指示变量).

2.2 基于 CA 和 VAE 的流程监测子模型的建立

首先对生产数据进行预处理, 利用增广 Dickey-Fuller 检验 (Augmented Dickey-Fuller Test, ADF 检验) 将其划分为平稳和非平稳两部分. 通过建立 VAE 模型捕捉平稳数据中的潜在特征, 同时利用 CA 从非平稳数据中提取变量间的长期均衡关系与动态演化. 建模思路如图 3 所示.

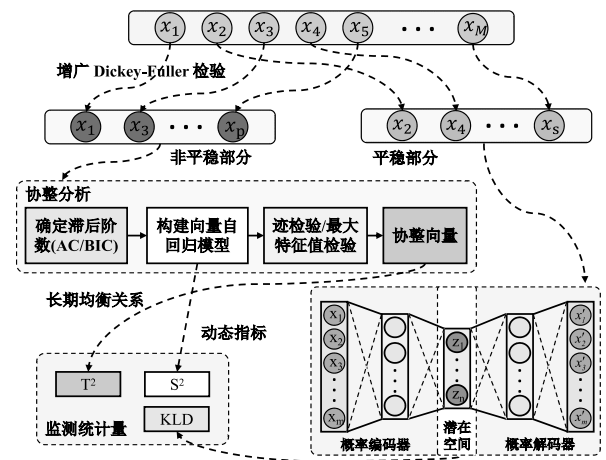


图3 基于 CA 和 VAE 的过程监测子模型的建模思想示意图

2.2.1 数据预处理

FBTG 过程的变量如表 1 所示. 首先利用 ADF 检验对原始数据进行平稳性分析, 检验结果如表 2 所示. 除 ω_{FB} 外, 各变量原序列的 P^* 值均大于 0.05, 接受原假设, 说明在 1%、5%、10% 的置信水平下, 它们都存在单位根, 是非平稳序列. 而 ω_{FB} 的 P^* 值小于 0.05, 拒绝原假设, 说明在在 1%、5%、10% 的置信水平下 ω_{FB} 为平稳序列.

然后, 对上述检验结果中的非平稳变量进行差分, 利用 ADF 检验进一步探究其一阶差分序列的平

表1 监测变量的描述

描述	符号
搅拌机入口活性药物成分质量流量[kg/h]	Q_{API}
搅拌机入口赋形剂质量流量[kg/h]	Q_E
搅拌器的螺杆转速[r/min]	ω_{FB}
制粒机入口1粉末质量流量[kg/h]	Q_{m_feed1}
制粒机入口2黏合剂给料流量[kg/h]	Q_{b_feed2}
制粒机的螺杆转速[r/s]	ω_{ss}
药物颗粒在制粒机内的停留时间[s]	t_m
制粒机生产的药物颗粒含水量[%]	M
制粒机生产的药物颗粒粒度大小[um]	D_A

表2 数据原序列 ADF 检验结果

变量	检验形式	P值	结论
t_m	(C,0,4)	0.2903	不平稳
D_A	(C,0,10)	0.4214	不平稳
M	(C,0,6)	0.6377	不平稳
Q_{API}	(C,0,2)	0.2099	不平稳
Q_E	(C,0,7)	0.8507	不平稳
Q_{m_feed1}	(C,0,2)	0.1929	不平稳
Q_{b_feed2}	(C,0,5)	0.5632	不平稳
ω_{ss}	(C,0,3)	0.2860	不平稳
ω_{FB}	(C,0,0)	0.0001	平稳

稳性, 检验结果如表3所示. 由检验结果可知: P^* 值小于 0.05, 拒绝原假设, 即不存在单位根, 说明在 1%、5%、10% 的置信水平下, $D(t_m)$ 、 $D(D_A)$ 、 $D(M)$ 、 $D(Q_{API})$ 、 $D(Q_{b_feed2})$ 、 $D(Q_E)$ 、 $D(Q_{m_feed1})$ 以及 $D(\omega_{ss})$ 的一阶差分序列是平稳序列, 因此它们是一阶单整的^[31].

表3 非平稳数据一阶差分序列 ADF 检验结果

变量	检验形式	P值	结论
$D(t_m)$	(C,0,3)	0.0001	平稳
$D(D_A)$	(C,0,9)	0.0000	平稳
$D(M)$	(C,0,5)	0.0000	平稳
$D(Q_{API})$	(C,0,1)	0.0001	平稳
$D(Q_E)$	(C,0,6)	0.0000	平稳
$D(Q_{m_feed1})$	(C,0,1)	0.0001	平稳
$D(Q_{b_feed2})$	(C,0,4)	0.0001	平稳
$D(\omega_{ss})$	(C,0,2)	0.0001	平稳

2.2.2 构建 VAE 模型

本研究在数据预处理部分已经完成了平稳性分析, 本节基于平稳数据建立 VAE 模型进行流程异常监测. 给定生产过程的平稳部分数据集 $X = [x_1, x_2, \dots, x_n]^T \in R^{n \times p}$, $x_i \in R^{1 \times p}$, 其中 n 和 p 分别表示采样数和平稳变量数, 具体流程如下:

step 1: 数据准备: 对数据进行标准化处理, 并将其划分为训练集、验证集和测试集;

step 2: 模型构建: 定义编码器和解码器网络;

step 3: 采样潜在变量: 潜在变量的采样需要借助重参数技巧, $z_i^* = \mu_i + \exp(\sigma_i)\varepsilon_i$, 其中 $\varepsilon_i \in (-1, 1)$, $i = 1, 2, \dots, d$, 取指数是为了保证编码器从原始数据 X 中学到的标准差是正数;

step 4: 定义损失函数: 损失函数由重构误差损失 MSE 和 KL 散度损失组成, 分别衡量重构数据与原始数据及潜在分布与标准正态分布之间的差异. 超参数 α , β 用于平衡两项损失, 本研究中鉴于二者

同等重要, 故二者均取 1.

$$ELBO = \alpha \cdot MSE + \beta \cdot KL, \quad (1)$$

$$KL = -\frac{1}{2} \left[\sum_{i=1}^d (1 + \log(\sigma_i^2) - \mu_i^2 - \sigma_i^2) \right], \quad (2)$$

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \|x - \hat{x}\|^2. \quad (3)$$

step 5: 模型训练: 初始化编码器和解码器参数, 在训练集上利用优化器对其进行迭代更新;

step 6: 模型评估: 在测试集上评估模型性能, 根据评估结果调整模型结构与超参数等.

2.2.3 构建 VAR 模型与协整向量

本节对其余满足一阶单整条件的数据进行协整分析, 构建向量误差修正模型并提取协整向量. 无移动平均项的 VAR 模型可由下式表示:

$$X_t = \sum_{i=1}^p \phi_i X_{t-i} + c + \mu_t. \quad (4)$$

其中, p 为滞后阶数, ϕ 为向量自回归系数矩阵, μ_t 为白噪声向量, c 为常数向量.

将式 (4) 两边同时减去 X_{t-1} , 再经加减项整理后可以得到如下向量误差修正模型:

$$\Delta X_t = \Pi X_{t-1} + \sum_{j=1}^{p-1} \Gamma_j \Delta X_{t-j} + \mu_t. \quad (5)$$

其中, $\Gamma_j = -\sum_{i=j+1}^p \phi_i$, $\Pi = \sum_{i=1}^p \phi_i - I$ 为影响矩阵.

由迹检验和最大特征值检验结果可知, $X_t \sim CI(1, 1)$, 因此可以对影响矩阵进行分解 $\Pi = \alpha\beta^T$, 其中 α 是调整系数矩阵, β 是协整矩阵.

$$\Delta X_t = \alpha\beta^T X_{t-1} + \sum_{j=1}^{p-1} \Gamma_j \Delta X_{t-j} + \mu_t. \quad (6)$$

方程 (6) 中的协整分析问题是通过转化为最大似然估计问题来解决的^[31]. 首先使用普通最小二乘法计算残差矩阵 E_0 和 E_1 :

$$\Delta X_t = \sum_{i=1}^p \Omega_i \Delta X_{t-i} + E_0, \quad (7)$$

$$X_{t-1} = \sum_{i=1}^p \Psi_i \Delta X_{t-i} + E_1. \quad (8)$$

为了方便后续监测统计量设计, 将上式转换为矩阵形式:

$$\Delta X_t = \Omega^k \Delta X_k^p + E_0, \quad (9)$$

$$X_{t-1} = \Psi^k \Delta X_k^p + E_1. \quad (10)$$

其中, Ω^k 和 Ψ^k 为回归系数矩阵.

我们可以进一步计算特征值 λ :

$$R_{ij} = E_i E_j^T / N, \quad (11)$$

$$|\lambda R_{11} - R_{10} R_{00}^{-1} R_{01}| = 0. \quad (12)$$

特征值 λ_i 所对应的特征向量 β_i 是候选的协整向量, 利用 Johansen 检验^[31,32] 可以确定协整向量的个数, 从而可以得到协整矩阵 β .

2.2.4 监测统计量设计及控制限的确定

由于 VAE 在潜在空间内使用概率分布的形式来对数据的特征进行描述, 而 KL 散度能够衡量两个分布之间的距离. 因此, 本文对 VAE 的潜在空间进行挖掘, 将正常工作的历史数据在潜在空间内生成的分布作为基准分布, 监测数据在潜在空间内生成的分布与基准分布之间的距离作为监测统计量, 记为 $cKLD$. 当生产过程发生偏离时, 监测数据在潜在空间内生成的分布将会远离基准分布, 偏离程度越高, 二者之间的距离越大, 则 $cKLD$ 越大.

$$cKLD = -\frac{1}{2} \left[\sum_{i=1}^d (1 + \log(\sigma_i^2) - \mu_i^2 - \sigma_i^2) \right]. \quad (13)$$

其中, d 为 VAE 潜在空间的维度, μ 、 σ 为潜在空间内各高斯组分的均值和标准差.

此外, 针对生产过程的非平稳部分, 利用 2.2.3 节建立的协整向量和 VAR 模型对生产过程的平稳分量 s 和动态指标 Δs 进行提取, 分别由 $s = X\beta_i$ 、 $\Delta s = \Omega^k \Delta X_k^p \beta$ 计算.

$$T^2 = s^T s, \quad (14)$$

$$S^2 = \Delta s^T \Delta s. \quad (15)$$

因此, 本文利用式 (13)–(15) 这三个监测统计量来描述连续制药过程可能的运行状态, 总结如下表 4 所示, T 表示触发警报, F 表示不触发警报. 首先明确监测统计量的本质: $cKLD$ 捕捉非线性特征偏离, 系统模式发生本质变化时超限; T^2 反映长期均衡关系偏离, 工况切换或故障致均衡打破时超限; S^2 体现短期动态变化偏离, 正常波动时超限.

表4 生产过程中可能出现的过程状态

序号	cKLD	T^2	S^2	描述
1	F	F	F	正常工作
2	F	F	T	正常波动
3	T	T	F	工况切换
4	T	T	T	实际故障
5	T	F	T	可能有潜在问题

具体推导如下: 状态 1 潜在分布、长期均衡关系和短期动态均无偏离, 对应正常工作; 状态 2 仅短期动态因微小扰动出现临时偏离, 符合闭环控制下正

常波动的特征; 状态 3 对应工况切换, 工况切换会改变运行模式导致潜在分布偏离, 新工况下长期均衡关系调整使 T^2 超限, 而切换过程中动态过渡平稳故 S^2 正常; 状态 4 表示实际故障, 故障会破坏系统运行机制, 导致非线性模式、长期均衡和短期动态均出现异常; 状态 5 提示可能有潜在问题, 此时非线性模式和短期动态已异常, 但长期均衡尚未被打破, 可能处于故障萌芽阶段; 未列的组合因物理矛盾或无实际意义未纳入.

最后, 本文使用核密度估计法确定了 95% 置信水平下的控制限.

2.2.5 重构数据集与故障定位

基于控制变量的思想, 通过重构数据集的手段分别计算各变量对监测统计量的贡献度, 接下来以 $cKLD$ 为例进行介绍.

将正常的历史数据集 X 和含异常数据的监测数据集 X' 分别记录如下:

$$X = [x_1^{(i)}, x_2^{(i)}, \dots, x_n^{(i)}], \quad (16)$$

$$X' = [x_1'^{(i)}, x_2'^{(i)}, \dots, x_p'^{(i)}]. \quad (17)$$

为了分别计算各变量对监测统计量 $cKLD$ 的影响, 对数据进行以下处理:

$$X^{D(i)} = \begin{bmatrix} X_1^{D(i)} \\ X_2^{D(i)} \\ X_3^{D(i)} \\ \dots \\ X_p^{D(i)} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_1^{(1)}, x_1^{(2)}, \dots, x_1'^{(i)}, \dots, x_1^{(9)} \\ x_2^{(1)}, x_2^{(2)}, \dots, x_2'^{(i)}, \dots, x_2^{(9)} \\ x_3^{(1)}, x_3^{(2)}, \dots, x_3'^{(i)}, \dots, x_3^{(9)} \\ \dots \\ x_p^{(1)}, x_p^{(2)}, \dots, x_p'^{(i)}, \dots, x_p^{(9)} \end{bmatrix} \quad (18)$$

分别计算 i 组 $X^{D(i)}$ 在潜在空间内生成的分布与基准分布之间的 KL 散度, 记为 $KLD^{(i)}$.

因此, 贡献度 R 可由下式计算:

$$R = \frac{\sum_p KLD^{(i)}}{\sum_i \sum_p KLD^{(i)}} \times 100\%. \quad (19)$$

3 实验验证

3.1 基于 DPGMM-VAE 的连续制药流程异常监测

鉴于多模型监测方法的性能依赖工况辨识的准确性, 为了验证本文提出 DPGMM 方法的有效性, 将 DPGMM 与其他先进的方法进行对比, 包括 K 均值 (K-means algorithm, K-means) 聚类、基于密度的带噪声的空间 (Density-based spatial clustering of applications with noise, DBSCAN) 聚类、密度峰值 (Density peaks clustering, DPC) 聚类、马尔可夫 (Markov clustering algorithm, MCL) 聚类以及均值漂移 (Mean-Shift Clustering, Mean-shift) 聚类等. 利用

上述方法对表5中的工况进行识别, 结果如图4所示. 结果表明只有 DPGMM 和 PCA-DBSCAN 能够正确地识别出全部六种工况. K-means 是根据 elbow 法则确定工况数量的, 其判断与真实工况数量存在偏差. DPC 在处理第三种工况时表现欠佳, 错误地将其识别成了两组. 而 Mean-shift 与 MCL 的识别结果十分不理想, 无法识别相近工况, 且存在将一种工况识别为多种工况的现象. 另外, DPGMM 与 K-means 的聚类结果中未观察到离散值的出现, 表明这两种方法在处理数据时的稳定性和一致性较高. 相比之

下, PCA-DBSCAN 虽然存在少量离散值, 但整体聚类效果尚可接受.

表5 FBTG 工艺的生产模式

序号	Q_{API}	Q_E	ω_{FB}	Q_{m_feed1}	Q_{b_feed2}	ω_{ss}
1	15	15	133	30	30	2
2	15	15	133	30	37	1
3	15	15	133	30	45	2
4	20	15	133	35	45	2
5	5	15	133	20	30	2
6	15	20	133	35	35	2

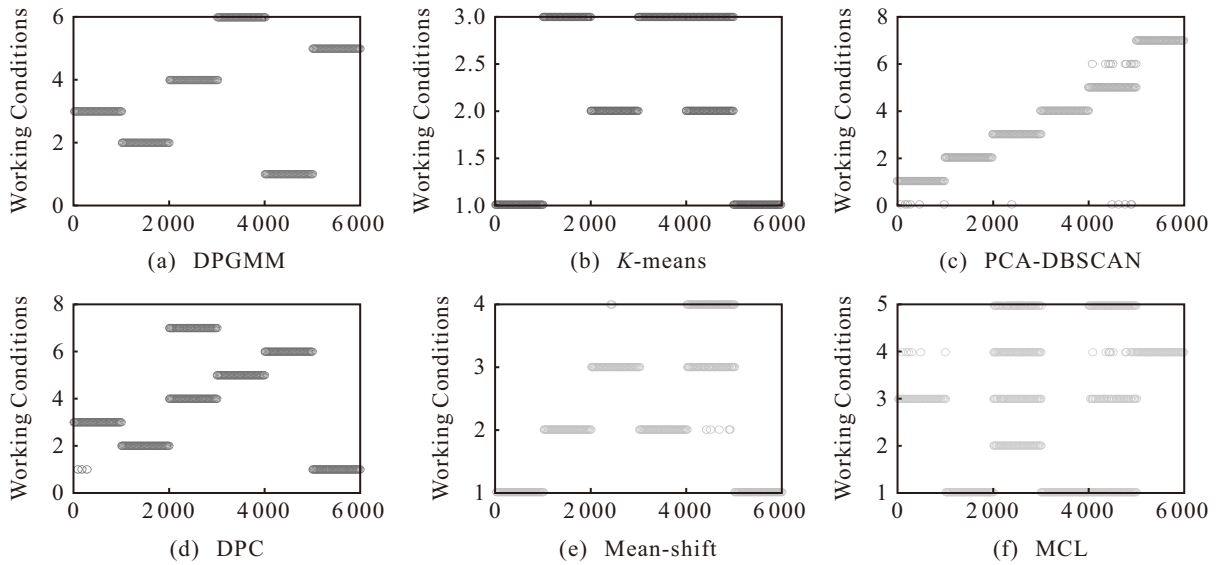


图4 DPGMM 与常见的聚类方法效果对比

为了进一步评估各方法的性能, 通过计算内、外部指标进行对比, 包括 F 值、准确率、CH 指数、DB 指数等. 如表6所示, DPGMM 的 F 值及准确率为 1, 表明其聚类结果与真实标签高度一致. PCA-DBSCAN 和 DPC 的 F 值及准确率较高, 说明它们在聚类效果上接近 DPGMM, 但略逊一筹. 相比之下, K-means 和 mean-shift 的 F 值及准确率较低, 表明它们无法完成 FBTG 工艺的工况识别任务. 此外, 从 CH 指数和 DB 指数来看, Mean-shift、DPGMM 和 DPC 的 CH 值较大, DB 值较低, 说明它们的聚类结果内部紧密、外部分离, 具有较好的聚类质量. 而 MCL 的 CH 指数值相对较低, PCA-DBSCAN 的 DB

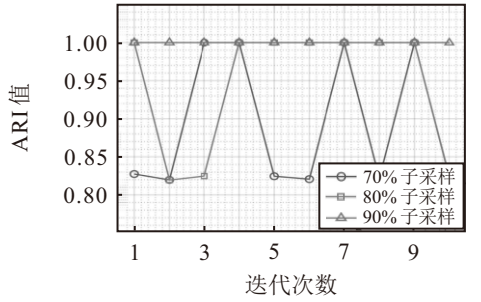
值较高, 反映出它们的聚类结果可能存在内部松散、外部混杂的问题.

验证 DPGMM 优异性能后, 进一步进行数据扰动测试和参数敏感性测试分析其聚类稳定性. 数据扰动测试采用子采样方法, 重复聚类 10 次, 通过调整兰德指数 (Adjusted Rand Index, ARI) 评估聚类结果的一致性, 验证数据扰动对 DPGMM 的影响. 结果如图5(a)所示, 随采样比例提升, ARI 逐步升高, 聚类一致性增强. 90% 采样时 ARI 接近 1.0, 70% 时仍超 0.8, 证明其对数据扰动鲁棒性强, 能应对数据缺失等问题. 参数敏感性分析重点分析浓度参数 α 的敏感性, 测试 α 在一定范围内的聚类结果变化. 实验结果如图5(b)所示, 低区间 0.1-100 内, F 值和准确率随 α 增大快速上升, 敏感性高; α 超 100 后, 指标波动减小, 稳定在 0.9 以上, α 取 300 时性能最优. 因此 DPGMM 在数据扰动和参数敏感性测试中稳定性强, 能适应复杂工况.

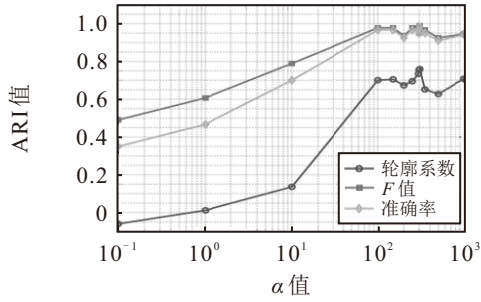
总的来说, DPGMM 在工况数量辨识以及聚类结果的离散度控制方面表现最好, PCA-DBSCAN 次之, 尽管存在一定离散值, 但其整体辨识能力依然较

表6 DPGMM 与常见聚类方法的内、外部指标

方法	F值	准确率	CH值	DB值
DPGMM	1.0000	1.0000	49362	0.4029848721
K-means	0.6191	0.5000	37820	0.3914097286
PCA-DBSCAN	0.9976	0.9990	44211	0.6073642731
DPC	0.9561	0.9995	58304	0.4387265476
mean-shift	0.7339	0.6235	58328	0.3956947386
MCL	0.6180	0.6038	228.23	16.9124119631



(a) DPGMM 数据扰动测试



(b) DPGMM 参数敏感性分析

图5 DPGMM 方法稳定性分析

为突出. K-means 尽管在离散度方面表现良好, 但工况数量判断依赖于外部法则且结果存在较大偏差. K-means、DPC、Mean-shift 以及 MCL 等方法在进行 FBTG 工况辨识任务时均存在明显不足, 无法完成监测任务.

为了进一步验证提出监测方法的有效性, 以表 5 中工况 3 为例进行实验验证. 在对 FBTG 过程进行监测时, 首先利用建立的 DPGMM 模型对当前新样本的工况进行识别, 前 6000 个样本依次对应于表 5 中的工况 1 至工况 6, 最后 200 个样本属于表 5 中的工况 3. 识别结果如图 6 所示. 可以看出 DPGMM 的识别结果与实验设定条件相符合, 说明本文所建立的 DPGMM 模型能够准确识别当前操作模式的所属工况. 在完成工况识别后, 使用相应的子模型对 FBTG 过程进行监测, 结果如图 7 所示. 可以看出, 该方法的虚警率有效控制在 5% 以下, 同时, 对三种不同类型的故障的检出率高达 98.7%、97.3% 及 94.7%, 充分证明我们所提出监测方法能够可靠地完成监测任务.

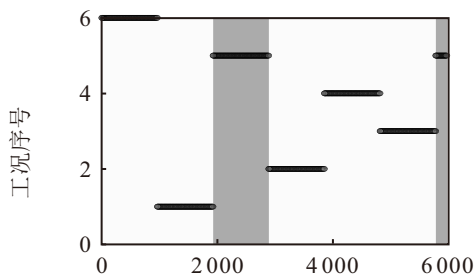


图6 FBTG 过程操作模式的在线识别结果

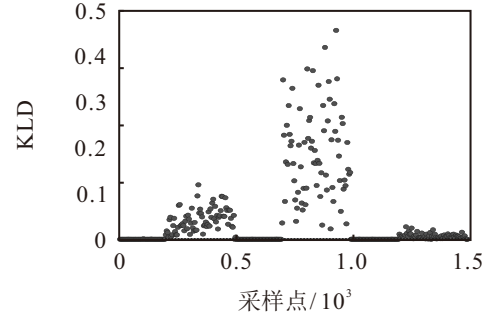


图7 FBTG 过程的监测结果

3.2 基于 DPGMM-CA-VAE 的制药流程异常监测

上述多模型方法假设生产过程是平稳的. 然而, 在 2.2.1 节的分析中已明确说明 FBTG 过程具有非平稳特性. 因此, 本文对 FBTG 过程的非平稳特性进行讨论, 探究 DPGMM-VAE 在面对 FBTG 非平稳特性时的表现, 并在此基础上进一步融合 CA 后的改进效果.

以表 5 中的工况 1、4、6 为例, 对考虑了非平稳特性的 DPGMM-VAE 与 DPGMM-CA-VAE 的监测效果进行了对比分析, 实验结果如图 8 所示. 可以看出, 若不对非平稳特性进行处理会导致较高的虚警率, 影响生产过程连续性和稳定性, 不能有效完成监测任务. 具体而言, 在未融合 CA 之前, 工况 1、4、6 的虚警率分别高达 14.7%、37.7%、20%, 这对生产过程的正常运行构成了潜在威胁. 然而, 在引入 CA 后三个工况下的虚警率均下降到 0%. 图 8(a) 中三个指标均未超出控制限. 另外, 虽然图 8(c) 和图 8(e) 中的部分 S^2 超出了控制限, 但 $cKLD$ 与 T^2 仍在控制限内, 说明发生的是生产过程中的正常波动而非故障, 不会进行报警.

为了深入探究 DPGMM-CA-VAE 方法在非平稳过程监测中的性能, 本文设计了一系列对比实验, 将其与 SSA、SFA 等几种主流方法进行了多方面对比. 具体而言, 选取工况 1 下的 3000 组采样数据, 其中 1-1000 组为正常工作时的数据, 2001-3000 组为 Q_{b_feed2} 发生故障时的数据. 表 7 所示的实验结果表明, 仅使用 SSA 和 SFA 进行异常监测时, 其异常检出率仅有 3.4% 和 53.8%, 远远达不到异常监测的标准. 这可能归因于 SSA 和 SFA 无法处理生产过程的复杂非线性特征.

鉴于 SSA 和 SFA 的局限性, 通过结合 PCA 优化二者性能. 先通过 SSA、SFA 分别提取时序数据中的结构化成分和慢特征; 再用 PCA 进一步降维, 最终实现故障识别. 表 7、图 9 及图 11(a) 的实验结果显示, SSA-PCA 和 SFA-PCA 方法通过与 PCA 技术相结合, 显著提升了异常监测的能力, 故障检出率

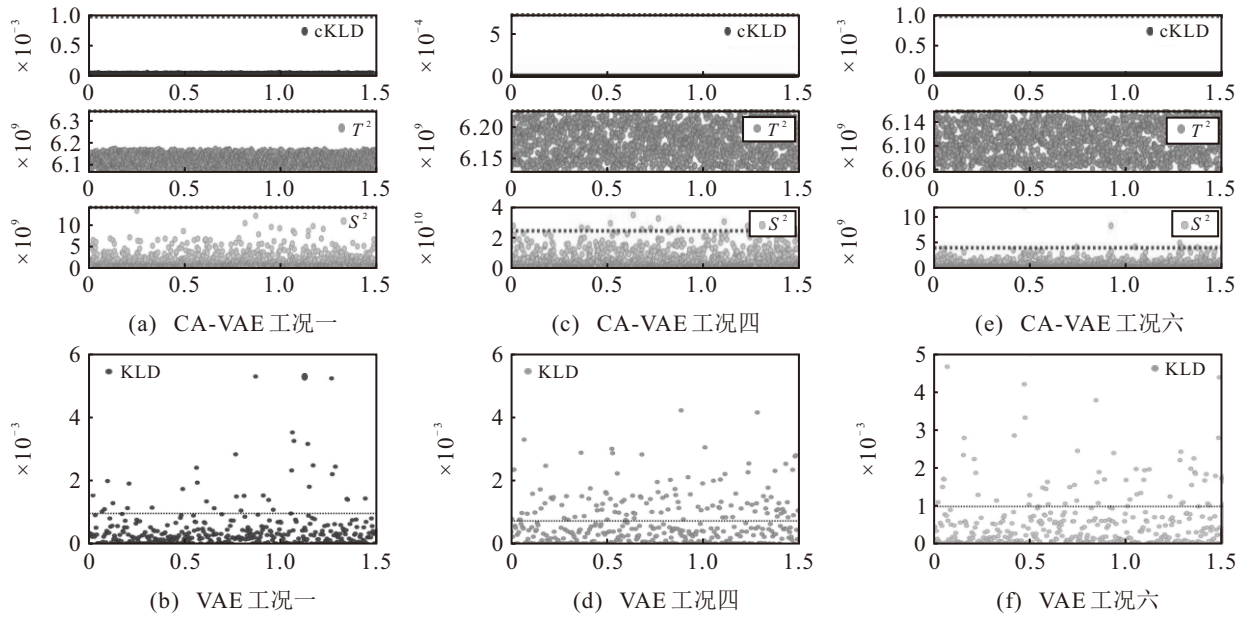


图8 CA-VAE 处理 FBTG 过程非平稳特性的实验结果

表7 CA-VAE 与 SSA、SFA 等方法的对比结果

方法	CA-VAE	SSA	SFA	SSA-PCA	SFA-PCA	LSTM
实际故障数	2000	2000	2000	2000	2000	2000
监测的故障	2000	1076	68	2000	2000	1995
正常工作数	1000	1000	1000	1000	1000	1000
误报数	0	35	63	16	31	0
故障检出率	100%	53.8%	3.4%	100%	100%	99.75%
虚警率	0%	3.5%	6.3%	1.6%	3.1%	0%

均提升至 100%。同时,虚警率也由原来的 6.3%、3.5% 下降到了 3.1% 和 1.6%。然而,尽管 SSA-PCA 和 SFA-PCA 在故障检出率方面达到了与 DPGMM-CA-VAE 相当的水平,但其仍存在 3.1% 和 1.6% 的虚警率。尽管 LSTM 能够在故障检出率达 99.75% 的同时保持虚警率为 0,但其表现略逊色于本文所提出的方法。总的来说,本文所提出的方法在处理连续制药流程的监测问题时表现最为出色。

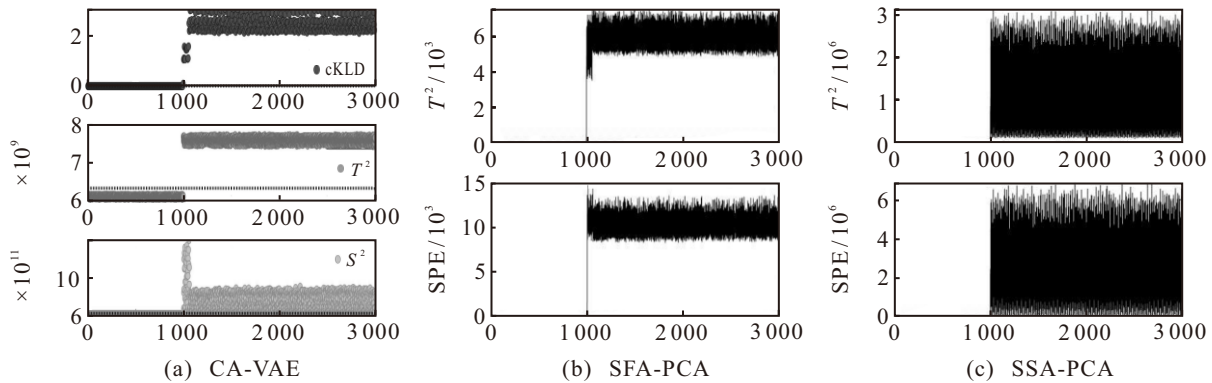


图9 CA-VAE 与 SSA-PCA、SFA-PCA 的监测效果对比

另外,本文针对多工况过程中存在的工况切换与阶跃异常混淆的问题又进行了一组对比实验,实验结果如图 10 和图 11(b) 所示。图 10(a) 中,在进行工况切换时, $cKLD$ 与 T^2 均超出控制限,而 S^2 仍处于控制限范围内;而当发生真实故障时, $cKLD$ 、 T^2 及 S^2 均超出控制限,发出警报。这与 2.2.4 节的分析一致,验证了本文设计的统计监控量的合理性与有效性。而在图 10(b)-(d) 中,无论是发生工况切换还是实际故障,VAE、SFA-PCA 和 SSA-PCA 均会识别成故障然后报警,说明这些方法在区分正常工况

变化与故障状态上的局限性。另外,图 11(b) 中,由于异常发生时生产过程状态与工况 3 的时序特征存在较高相似度,LSTM 仅通过时序模式的整体匹配进行判断,未能捕捉到二者在短期动态波动上的本质差异,导致将异常误判为工况 3 的正常运行,产生漏报。在药物研发阶段,配方相似且调整频繁,无法准确区分由工况切换引起的正常变化与实际故障会带来较大损失。

在完成故障监测后,还需要对故障发生的位置进行定位。本文仍利用工况 1 下采集的 3000 组数

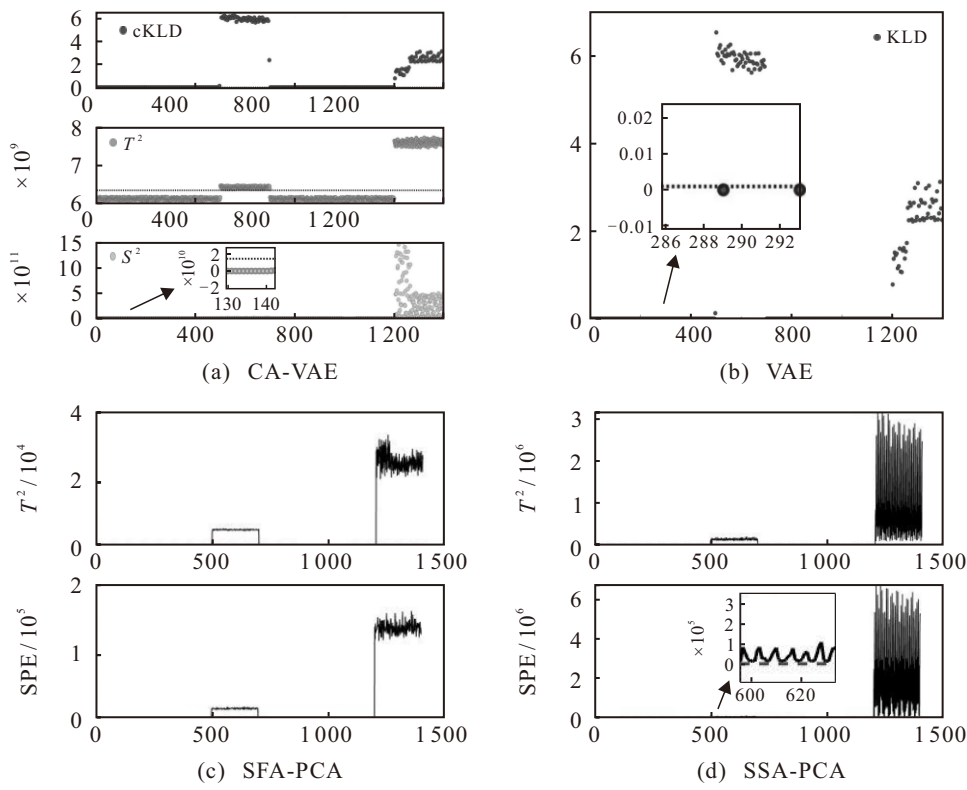


图10 工况切换与阶跃异常混淆实验测试结果

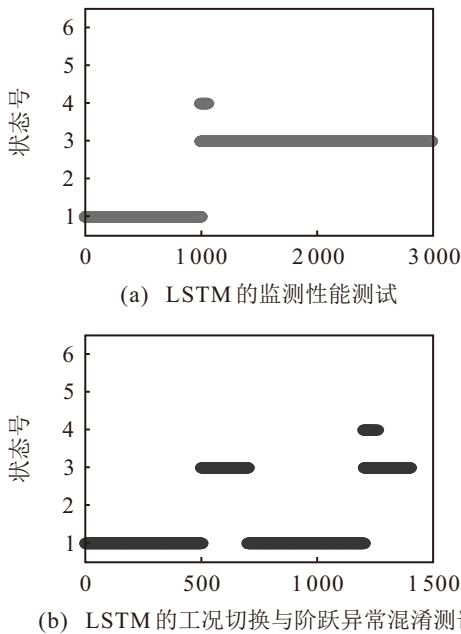


图11 LSTM 的监测和区分工况切换与阶跃异常混淆性能数据, 将 CA-VAE 与其他方法进行对比. 实验结果如图 12 所示. 其中, 变量 1-9 分别对应于 Q_{API} 、 Q_E 、 Q_{m_feed1} 、 ω_{FB} 、 Q_{b_feed2} 、 ω_{ss} 、 t_m 、 D_A 、 M .

实验结果显示, CA-VAE 的诊断结果与实验预设的故障条件一致, 展现出了良好的故障定位能力. 相比之下, SSA-PCA 的两个监测统计量的诊断结果指向不同的变量, 具有不确定性. 这种差异可能由非故障变量受到故障变量“交叉影响”所致, 即故障信号在系统中传播时, 可能对其他非直接故障相关的

变量产生了干扰, 从而影响了 SSA-PCA 方法的诊断准确性. 另外, 由于 SFA 方法本身的局限性, SFA-PCA 的诊断结果在本实验中不具有参考意义. SFA 旨在通过线性组合从原始变量中提取出随时间变化最为缓慢的特征分量, 然而, 这一处理过程无法确保将提取的平稳分量准确无误地还原回原始变量空间, 因此无法对原始变量进行准确定位. 由于利用 LSTM 进行故障定位依赖充足故障样本, 而这在药物研发阶段既不符合实际需求, 又会带来高昂成本, 因此本实验不进行讨论.

4 结论

本文针对连续制药流程的多工况、非平稳及变量间强耦合等复杂特性, 提出了一种融合 DPGMM、VAE 与 CA 的连续制药流程异常监测与溯源方法. 首先, 利用 DPGMM 作为工况识别的核心方法, 有效解决了连续制药流程中相似工况难以区分的问题. 其次, 针对连续制药流程的非平稳特性及闭环控制对运行特性和变量间相关关系的影响, 我们设计了一种融合 CA 与 VAE 的过程监测方法. 这一方法不仅提高了监测的准确性, 还有效减少了误报现象的发生, 使得监测结果更加可靠. 最后, 我们以 FBTC 过程为例, 验证了所提监测方案的可行性与有效性. 实验结果表明, 该方案不仅能够有效应对连续制药流程的多工况、非平稳和非线性特征, 对生产流程进行高效监测, 还可以准确区分工况切换、正常波动与

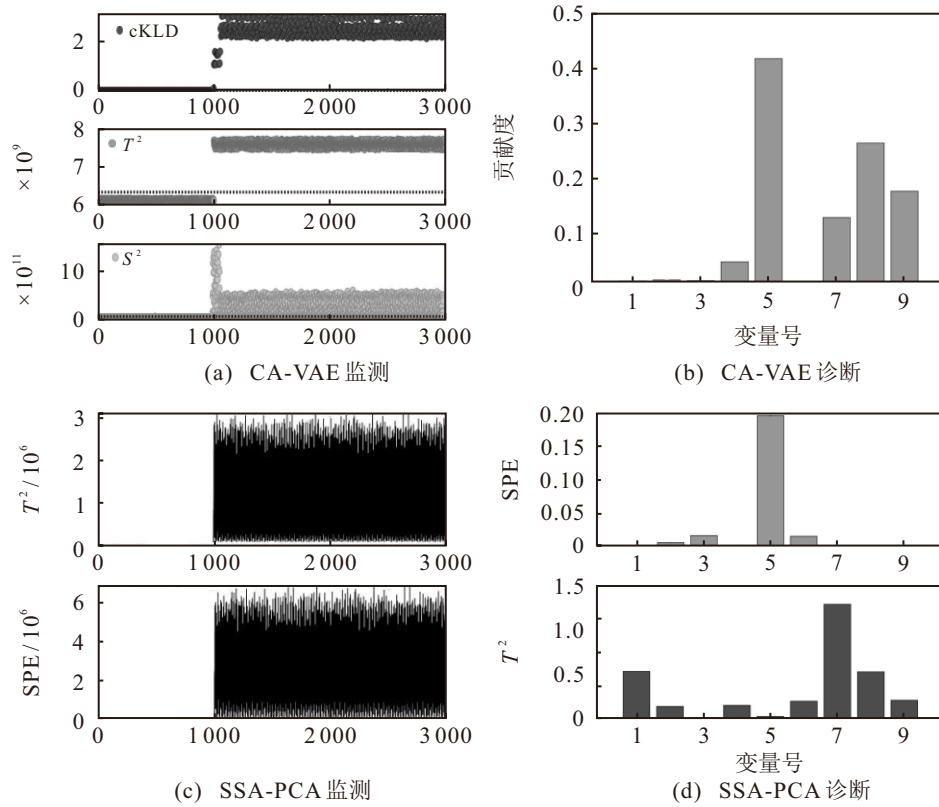


图12 CA-VAE 与其他方法的故障诊断性能对比

真实异常. 未来, 我们将继续深入研究, 以进一步提升监测与故障诊断的准确性和效率.

参考文献 (References)

- [1] Arden N S, Fisher A C, Tyner K, et al. Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: Preparing for the smart factories of the future[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, 602: 120554.
- [2] Honti B, Farkas A, Nagy Z K, et al. Explainable deep recurrent neural networks for the batch analysis of a pharmaceutical tableting process in the spirit of Pharma 4.0[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2024, 662: 124509.
- [3] Zhu W, Ouyang P, Kong M N. Research on the evolution mechanism of intelligent manufacturing transformation of Chinese pharmaceutical manufacturing enterprises based on system dynamics[J]. *Heliyon*, 2024, 10(13): e33959.
- [4] 工业和信息化部产业发展促进中心, 中国医药企业管理协会. 中国制药工业智能制造白皮书 (2020年版)[R/OL]. (2020-8-30) [2025-02-03].
- [5] Kapoor Y, Meyer R F, Meyer B K, et al. Flexible manufacturing: The future state of drug product development and commercialization in the pharmaceutical industry[J]. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 2021, 16(1): 2-10.
- [6] Celikovic S, Poms J, Khinast J, et al. Control oriented modeling of twin-screw granulation in the ConsiGmaTM-25 production plant[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2023, 641: 123038.
- [7] Roggo Y, Pauli V, Jelsch M, et al. Continuous manufacturing process monitoring of pharmaceutical solid dosage form: A case study[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2020, 179: 112971.
- [8] Chen N, Xie M Y, Chen Z W, et al. Sintering process-monitoring method for ternary cathode materials based on recurrent variational autoencoder[J]. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, 2023, 72: 3535013.
- [9] Wang J, Xie S W, Xie Y F, et al. Unsupervised heat balance indicator construction based on variational autoencoder and its application to aluminum electrolysis process monitoring[J]. *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, 2024, 127: 107237.
- [10] Li X Y, Cheng C M, Peng Z K. Unsupervised construction of health indicator for rotating machinery via multi-criterion feature selection and attentive variational autoencoder[J]. *Science China Technological Sciences*, 2024, 67(5): 1524-1537.
- [11] Rashedi M, Khodabandehlou H, Wang T, et al. Integration of just-in-time learning with variational autoencoder for cell culture process monitoring based on Raman spectroscopy[J]. *Biotechnology and Bioengineering*, 2024, 121(7): 2205-2224.
- [12] Bi X T, Zhao J S. A novel orthogonal self-attentive variational autoencoder method for interpretable chemical process fault detection and identification[J]. *Process Safety and Environmental Protection*, 2021, 156: 581-597.
- [13] 张景欣, 周东华, 陈茂银, 等. 数据驱动的多工况过程异常监测方法: 综述与展望[J]. *中国科学: 信息科学*, 2023, 53(11): 2087-2106.

- (Zhang J X, Zhou D H, Chen M Y, et al. Data-driven anomaly monitoring methods for multimode processes: Overview and perspectives[J]. *Scientia Sinica: Informationis*, 2023, 53(11): 2087-2106.)
- [14] Zhang J X, Zhou D H, Chen M Y. Adaptive cointegration analysis and modified RPCA with continual learning ability for monitoring multimode nonstationary processes[J]. *IEEE Transactions on Cybernetics*, 2023, 53(8): 4841-4854.
- [15] Shang C, Yang F, Huang B, et al. Recursive slow feature analysis for adaptive monitoring of industrial processes[J]. *IEEE Transactions on Industrial Electronics*, 2018, 65(11): 8895-8905.
- [16] Chen J H, Zhao C H. Exponential stationary subspace analysis for stationary feature analytics and adaptive nonstationary process monitoring[J]. *IEEE Transactions on Industrial Informatics*, 2021, 17(12): 8345-8356.
- [17] Zhao Y Z, Tang J, Wang J, et al. Study on the operating condition diagnosis method of hydropower station equipment based on fuzzy clustering analysis[J]. *Journal of Physics: Conference Series*, 2022, 2303(1): 012079.
- [18] Kolokas A, Mallioris P, Koutsiantzis M, et al. Effective machine learning solution for state classification and productivity identification: Case of pneumatic pressing machine[J]. *Machines*, 2024, 12(11): 762.
- [19] Castro Heredia L C, Rodrigo Mor A. Density-based clustering methods for unsupervised separation of partial discharge sources[J]. *International Journal of Electrical Power & Energy Systems*, 2019, 107: 224-230.
- [20] Yarui F. Adaptive region prediction of gravity aided navigation system based on SVM multi-classification and mixed gaussian clustering model[J]. *Advances in Computer, Signals and Systems*, 2024, 8(1).
- [21] Ying R X, Taniguchi T, Nabeta K, et al. Clustering First-order reversal curve diagram using the Gaussian mixture model and the Davies-Bouldin index[J]. *Japanese Journal of Applied Physics*, 2024, 63(11): 11SP04.
- [22] Zhou L, Zheng J Q, Ge Z Q, et al. Multimode process monitoring based on switching autoregressive dynamic latent variable model[J]. *IEEE Transactions on Industrial Electronics*, 2018, 65(10): 8184-8194.
- [23] Wang P, Zhang Y, Feng B, et al. Investigation of multivariate profile monitoring on complex thin-walled components batch machined using a sliding time window cluster method[J]. *International Journal of Computer Integrated Manufacturing*, 2021, 34(2): 134-152.
- [24] Fan W, Ren S J, Yu C, et al. A mixture of probabilistic predictable feature analysis for multi-mode dynamic process monitoring[J]. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 2023, 143: 104635.
- [25] Wang R R, Han S Y, Zhou J, et al. Transfer-learning-based Gaussian mixture model for distributed clustering[J]. *IEEE Transactions on Cybernetics*, 2023, 53(11): 7058-7070.
- [26] Fearnhead P. Particle filters for mixture models with an unknown number of components[J]. *Statistics and Computing*, 2004, 14(1): 11-21.
- [27] Zhang J X, Wang M, Xu X, et al. Adaptive monitoring for multimode nonstationary processes using cointegration analysis and probabilistic slow feature analysis[J]. *Control Engineering Practice*, 2025, 156: 106209.
- [28] Rao J Z, Ji C, Wen J T, et al. Nonstationary process monitoring based on alternating conditional expectation and cointegration analysis[J]. *Processes*, 2022, 10(10): 2003.
- [29] Zhang H W, Liu Q Q, Jia C. Gaussian mixture model-based Wasserstein stationary subspace analysis for process monitoring[J]. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, 2024, 73: 3519411.
- [30] Yang C H, Lin Z H, Huang K K, et al. Manifold embedding stationary subspace analysis for nonstationary process monitoring with industrial applications[J]. *Journal of Process Control*, 2024, 140: 103262.
- [31] Yu W K, Zhao C H, Huang B. Recursive cointegration analytics for adaptive monitoring of nonstationary industrial processes with both static and dynamic variations[J]. *Journal of Process Control*, 2020, 92: 319-332.
- [32] Kitamura Y. Likelihood-based inference in cointegrated vector autoregressive models[J]. *Econometric Theory*, 1998, 14.
- [33] Rehr J, Kruisz J, Sacher S, et al. Optimized continuous pharmaceutical manufacturing via model-predictive control[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2016, 510(1): 100-115.
- [34] Ismail H Y, Shirazian S, Singh M, et al. Compartmental approach for modelling twin-screw granulation using population balances[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2020, 576: 118737.
- [35] 赵春晖, 陈旭. 从分解视角出发: 基于多元统计方法的工业时序建模与过程监测综述[J]. *控制与决策*, 2024, 39(11): 3521-3546.
(Zhao C H, Chen X. From the decomposition perspective: A survey of industrial time series modeling and process monitoring based on multivariate statistical methods[J]. *Control and Decision*, 2024, 39(11): 3521-3546.)

作者简介

李晓晨 女, 学生, 硕士, 主要研究方向为连续制药过程监测与质量控制, E-mail: 2372280@stu.neu.edu.cn;

王正松 男, 副教授, 博士, 主要研究方向为无人驾驶理论与系统研究、智能交通系统建模、协同控制与优化、车辆轨迹与信号协同优化与控制、基于机器视觉的工业智能缺陷检测、信息物理系统(智能制药)、基于机器学习的药物设计与优化, E-mail: wangzhengsong@qhd.neu.edu.cn;

郭戈 男, 教授, 博士, 主要研究方向为智能交通出行系统、信息物理系统、交通大数据分析、人工智能应用, E-mail: geguo@yeah.net;

韩萌 女, 副教授, 博士, 主要研究方向为智能交通系统建模与控制、模糊建模与控制、网络化系统控制, E-mail: hanmeng@neuq.edu.cn.