

低成本 PCR 微反应器阵列的温度测量与控制技术

李现明, 张玉林, 李建田

(山东大学控制科学与工程学院, 济南 250061)

[摘要] 设计了一种用于聚合酶链式反应的低成本微反应器, 其内部无微加热器、微传感器。针对这种低成本的微反应器, 提出了一种温度测量与控制方案, 其特点是将各反应器温度的集中控制与分散控制有机结合, 能够同时完成上百只微反应器快速、准确的温度循环。重点阐述了温度传感器负荷效应的提取与补偿、动态误差补偿、微反应器温度间接测量误差评定、微反应器温度串级控制策略。

[关键词] 微反应器; 测量; 控制; 聚合酶链式反应

[中图分类号] TP277 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1009-1742 (2007) 07-0076-06

聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 是一种体外模拟自然 DNA 复制过程的核酸扩增技术, 它能把痕量的遗传物质迅速扩增百万倍, 使原来本无法进行的各种分析检测项目得以实施^[1]。目前进行聚合酶链式反应所通用的设备是台式 PCR 扩增仪, 有多种具体型号^[2]。它们一般配置一个分子生物学专用的盘子, 该盘子上有 48 或 96 个槽, 槽内用于放置 PCR 反应管, 可同时 对 48~96 个样品进行扩增。标准的 PCR 反应管为玻璃微量管, 容积有 0.2 mL, 0.5 mL 等。由于温度的大惯性、大滞后特点, 特别是由于微量管较厚的管壁和较小的比表面积, 为使样品获得均匀的、数值符合要求的反应温度, 典型的升降温速率为 1 °C/s, 致使温度循环中升温降温过渡过程所占用的时间大大超过反应本身所需时间, 进行一次 PCR 反应所需时间一般为 1 h 至数小时。在满足样品温度均匀性要求的前提下, 提高升降温速率, 对缩短 PCR 反应的时间、提高设备的工作效率, 具有重要意义。

随着微机电系统技术的兴起, 一类微反应器——集成微反应槽 PCR 芯片使进行聚合酶链式反应的设备平台面临革命性的变革^[3]。由于 PCR 芯

片体积微小、质量极小、比表面积大, 可从本质上弥补台式 PCR 扩增仪的不足, 达到升降温速率高 (可达每秒十几度)、循环周期短、温控精度高和动态重复性好的目的。PCR 芯片的另一个突出优点是可节省珍贵样品, 所需样品仅为数微升至数十微升。但是, PCR 芯片在进军市场的过程中却遇到了较大的困难, 至今未获得大规模推广应用。造成这种情况的主要原因之一是 PCR 芯片成本居高不下, 能否有效降低芯片成本成为这种新技术推广应用的瓶颈。降低成本的渠道之一是采用价格相对较低的材料来制作芯片, 例如采用某些高分子聚合物材料作为芯片的基片, 许多学者对此进行了有益的探索。但由于芯片内部含有加热器、传感器, 存在固有的结构复杂性, 其成本的降低是有限的。作者采用结构简化的 PCR 芯片^[4,5], 芯片内部仅含微反应槽而不含加热器、传感器。由于不再需要集成加热器、传感器所使用的设备、工艺、材料, 故芯片生产的初始投资降低、成品率提高、成本降低; 又由于芯片结构简单, 故其可靠性也相应提高。由于芯片不含加热器、传感器, 因此检测与控制问题成为研究重点。

[收稿日期] 2006-10-12; 修回日期 2006-11-27

[基金项目] 国家自然科学基金 (90307003); 山东省自然科学基金 (Y2003G03) 资助项目

[作者简介] 李现明 (1964-), 男, 山东夏津县人, 山东大学控制科学与工程学院副教授

2 低成本 PCR 芯片设计

PCR 芯片的基片以硅材料制作，这是因为硅材料的微细加工技术相对成熟，而且硅材料具有良好的导热性能，其热导率高达 $1.57 \text{ W}/(\text{cm}\cdot^\circ\text{C})$ 。在基片上制作两个相同的蛇形微槽，其尺寸为宽 $1200 \mu\text{m}$ ，深 $200 \mu\text{m}$ ，长 105 mm ，容积各为 $25 \mu\text{L}$ ，如图 1 所示。蛇形微槽有利于反应液的加载、卸载和芯片的清洗。在 PYREX 玻璃盖片上制作 4 个直径 1 mm 的小孔，作为反应液加载、卸载的进出口，反应过程中进出口用石蜡油密封。上述芯片微细加工过程简述如下：2 英寸 (5.08 cm) 硅片用热氧化方法形成 $1 \mu\text{m}$ 的氧化层，然后用紫外光曝光光刻和 HF 在氧化层上形成微反应槽的图形，再用 KOH 各向异性湿法腐蚀方法在硅片上腐蚀出深 $200 \mu\text{m}$ 的微反应槽。用 YH-D4030 型激光雕刻机在 0.5 mm 厚 PYREX 玻璃盖片的相应位置打进出口孔。基片、盖片图形对准，在 400°C ， 800 V 下进行阳极键合，从而形成微反应槽 PCR 芯片。

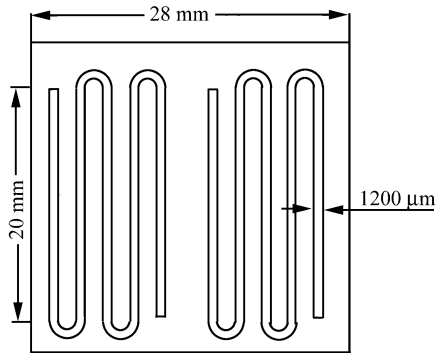


图 1 低成本微反应槽 PCR 芯片示意图

Fig.1 Low cost microreactor PCR chip

3 低成本 PCR 芯片的测控方案

控制方案如图 2 所示。若干 PCR 芯片放置在特殊设计的换热器表面，形成阵列；换热器以纯净水为媒质，由循环泵、电磁阀控制，根据需要流过相应温度的纯净水；系统含有 4 个储水箱，其中 3 个储水箱内设置温度传感器和电热管，将其温度分别控制在与聚合酶链式反应 3 个特征温度 (55°C ， 72°C ， 95°C) 相对应的温度上。所谓“对应的温度”要比它所对应的特征温度略高几度，保证按该温度传递到芯片时，芯片温度比所需温度略低但已经非常接近所需温度。至于高出几度才合适，则需

通过实验得出结果。第四个水箱内为冷却水，用于加快从 95°C 高温变性到 55°C 低温退火的降温过程；对于每个微反应槽 PCR 芯片设置一个微加热及传感单元，以便对各个 PCR 芯片提供精确、快速的温度控制。各微加热及传感单元制作在同一张柔性印制板 (printed circuit board, PCB) 上^[6]；根据对换热器表面温度的均匀性和精度要求将换热器上表面进行合理分区，认为每个小区域内的温度是相同的，称其为一个等温区。在每个等温区中，选择位于中间的 PCR 芯片作为测控样板芯片，在其微槽中设置一支微型热电偶并充满蒸馏水，认为在微加热单元输入电功率相同的情况下等温区各芯片内液体温度相同。测控样板芯片内不进行聚合酶链式反应，聚合酶链式反应在其余芯片内完成，但这些芯片内不设置微型热电偶。当进行不同类型或不同批次的聚合酶链式反应时，只需更换其余芯片，不需更换测控样板芯片，测控样板芯片可视为测控系统的固有配置。测控样板芯片概念的提出，不仅简化了芯片测温传感器的配置和与之相应的某些操作，而且由于它是测控系统的固定配置从而可以对其进行精确标定。整个系统由一台工业控制计算机通过相应接口板卡控制。计算机自动采集各样板芯片的温度，按预定的控制策略形成各个控制输出，该输出不但施加于相应的测控样板芯片，而且同时施加于与该样板芯片处于同一等温区的其它芯片。对于所设计的实验系统，其换热器划分为 12 个温区，每个温区可放置 10 只芯片，则共计可放置 120 只芯片，其中 12 只为样板芯片、108 只为实际用于 PCR 反应的芯片。

4 反应样品温度的间接检测技术

样板芯片内部液体温度检测子系统实质上起到了 PCR 芯片内部反应液温度传感器的作用，是系统能否成功运行的关键之一。其难点主要在于：芯片内部空间狭小；芯片内部液体热容量微小，传感器的装设对液体温度场产生了负荷效应，然而真正进行 PCR 反应的芯片没有该负荷效应。负荷效应使样板芯片与它所代表的 PCR 芯片的热学特性出现了某种程度的差异。如何科学地评价负荷特性的大小、补偿负荷特性的影响需要深入研究；芯片时间常数小，其温度每秒可变化十几度，如何减小动态测量误差，也是一个不可回避的问题。

4.1 样板芯片内部液体温度检测

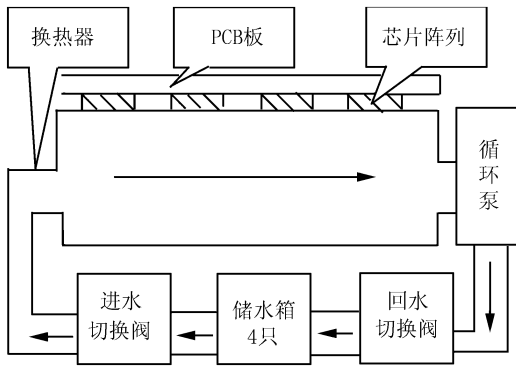


图2 微反应槽 PCR 芯片阵列温度控制方案示意图

Fig.2 The control scheme to the array of microreactor PCR chips

4.1.1 传感器及其信号调理电路设计

通过对各种温度传感器的材料构成、测温范围、允许误差、成本和使用特点的综合分析,结合该课题的实际情况,决定选用铜—康铜(T)热电偶。它为廉价金属热电偶,测温范围最高可达 $-200\sim+400^{\circ}\text{C}$,适合在氧化、还原、中性气氛及真空中使用,在潮湿的气氛中是抗腐蚀的。它的主要优点是测温准确度高、稳定性好、低温灵敏度高、价格低廉。选用直径为 0.1 mm 的I级铜—康铜(T)热电极丝,其长期工作的测温上限为 120°C ,允许误差为 $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 或 $\pm 0.4\%$ 。热电偶插入样板芯片内部后即被石蜡封住插孔,与样板芯片可视为一体。对热电偶机械强度要求不高,为减小热容量、提高快速性,特采用裸电极结构。在热电极对熔接完成后,再另外于电极丝上覆一层绝缘材料。传感器的信号调理电路直接选用康拓公司生产的2组8路热电偶输入板卡IPC5455。它是一种具有冷端补偿和非线性补偿功能的热电偶测温智能I/O板,该板共有15路热电偶输入和1路公共冷端补偿输入。IPC5455转换精度为 $\pm 0.1\%$,单通道转换时间小于 35 ms ,符合PC总线标准,与TTL、CMOS逻辑电平兼容,具有Watchdog功能。

4.1.2 传感器对样板芯片内部温度场的负荷效应及其补偿

利用接触式测量方法测温,传感器对被测温度场或多或少要产生负荷效应。在对一般反应塔、发酵罐等设备的测温过程中,由于被测对象热容量巨大,传感器的负荷效应可忽略不计。芯片内部液体为微升级,热容量微小,样板芯片内部装设了温度

传感器,对液体温度场产生了不可忽略的负荷效应。由于负荷效应是由固定因素所导致,因此该误差分量属于系统误差,只要能够寻找到误差规律即可在测量结果中予以相应补偿。

充分利用该系统的硬件资源,将10个PCR芯片集中在同一个等温区,首先在每个芯片微槽内各设置一个热电偶温度传感器,并选定中间位置的芯片作为样板芯片。让系统工作若干个温度循环,以样板芯片测量结果作为反馈信号形成的控制指令同时施加给其余9个芯片,这9个芯片的温度传感器只采集其温度信号但并不形成控制指令。一个聚合酶链式反应温度循环过程可分为2个升温阶段、2个降温阶段、3个恒温阶段共计6种模式。于是可记录下10只芯片在温度传感器负荷效应相同的前提下6种工况模式的若干数据。10只芯片的数据客观上存在一定的分散性,这种分散性既包含随机误差,也包含系统误差。随机误差近似符合正态分布,可通过数理统计方法处理,以平均值作为剔除随机误差后的估计值,以贝赛尔公式估计标准差。系统误差由各芯片本身、所处换热器位置、PCB板加热器、各热电偶传感器等固有的分散性所导致,符合内在的固有的规律,可通过回归分析提取这种规律。然后在样板芯片的微反应槽内增加一只同样的热电偶温度传感器,该温度传感器与原来的温度传感器从同一入口插入微反应槽。重新让系统工作若干温度循环并记录10只芯片的温度数据。数据处理时,首先进行随机误差的处理,然后扣除负荷效应相同时的系统误差,则剩余下来的误差即是由于样板芯片比其余芯片多了一只热电偶温度传感器所造成的误差,亦即一只热电偶所形成的负荷效应。对6种工况模式下的负荷效应进行回归分析,即可得到负荷效应在6种模式下的数学描述。按此数学描述编制相应软件集成到系统应用软件中,即可基本消除样板芯片温度传感器负荷效应的影响。该方法的基本思想是在相同测量条件下,通过含有2只传感器的测量结果与含有1只传感器的测量结果相比较,并认为其差异是1只传感器所产生的负荷效应。不妨将其称之为获取传感器负荷效应的“二减一”法。

4.1.3 样板芯片热电偶温度传感器动态测量误差的智能预测和补偿

由于样板芯片热电偶温度传感器存在惯性时间常数 T ,信号调理板卡IPC5455需要转换时间 τ ,

因此工业控制计算机所获得的检测结果与样板芯片内部液体的实际温度之间除存在静态误差分量以外，还必然存在动态误差分量。静态误差分量由静态标定实验予以评估并可从中提取静态误差的规律。关于静态误差补偿，许多文献进行了充分、深入的讨论，此处不再赘述。

关于动态检测的误差补偿，目前有零极点相消法、零极点配置法、神经网络法和频域修正法等。但是，考虑到本系统的实际工作状态，导致液体温度发生变化的两个外部控制因素都接近指数规律，为更接近传感器的真实工作状态，特将传感器的输入信号即被测液体的温度看成是分段斜坡信号。设系统开始工作的时刻为 t_0 ，被测温度为环境温度 $u(t_0)$ ，系统工作后，换热器和 PCB 板加热器使样板芯片内部液体按斜率为 $K_0, K_1, K_2, K_3 \dots$ 的分段斜坡规律 $u(t)$ 变化。由一阶系统的瞬态分析理论，此时传感器的输出由 3 个分量组成：其一是由输出信号初值引起的零输入响应；其二是由输入信号初值引起的阶跃响应；其三是斜坡输入信号引起的斜坡响应。当在 $t > t_0 + \tau$ 后的某时刻，IPC5455 输出的测得值为

$$y(t) = y(t_0)e^{-\frac{t-t_0}{T}} + u(t_0)[1 - e^{-\frac{t-t_0}{T}}] + K(t - \tau - t_0) - KT[1 - e^{-\frac{t-t_0}{T}}] \quad (1)$$

令 $t = t_0 + \tau + cT$ ，其中 $\tau + cT$ 为工控机与 IPC5455 的通讯时间间隔， c 为常数，则

$$y(t_0 + \tau + cT) = y(t_0)e^{-c} + u(t_0)(1 - e^{-c}) + cKT - KT(1 - e^{-c}) \quad (2)$$

设样板芯片液体温度在 t_n 时刻发生了转折，斜率由 K_n 变化为 K_{n+1} ，则当 $t > t_n$ 时，IPC5455 输出的测得值为

$$y'(t) = y(t_n)e^{-\frac{t-t_n}{T}} + u(t_n)[1 - e^{-\frac{t-t_n}{T}}] + K_{n+1}(t - \tau - t_n) - K_{n+1}T[1 - e^{-\frac{t-t_n}{T}}] \quad (3)$$

若样板芯片液体温度在 t_n 时刻没有发生转折，则 IPC5455 输出的测得值为

$$y(t) = y(t_n)e^{-\frac{t-t_n}{T}} + u(t_n)[1 - e^{-\frac{t-t_n}{T}}] + K_n(t - \tau - t_n) - K_nT[1 - e^{-\frac{t-t_n}{T}}] \quad (4)$$

将上面二式相减，并令 $t = t_n + \tau + cT$ ，其中 c 为常数，则

$$\Delta y(t_n + \tau + cT) = y(t_n + \tau + cT) -$$

$$y'(t_n + \tau + cT) = (c - 1 + e^{-c})T(K_n - K_{n+1}) \quad (5)$$

于是新斜率计算式为

$$K_{n+1} = K_n - \frac{\Delta y(t_n + \tau + cT)}{(c - 1 - e^{-c})T} \quad (6)$$

而事实上样板芯片液体温度在何时发生斜率变化，检测装置并不能预知，因此引入阈值方法进行实时判断，当实际测得值与按原斜率计算的估计值之差 $\Delta y(t_n + \tau + cT)$ 在阈值之内时，认为没有发生转折；而当 $\Delta y(t_n + \tau + cT)$ 超过所设阈值时，则认为发生了转折，并计算新斜率 K_{n+1} 。阈值应根据系统的具体特性和精度要求反复调整，合理确定。

设系统开始工作的时刻为 t_0 ，被测温度为环境温度 $u(t_0)$ ，系统处于稳定状态，芯片液体温度的变化率为零。系统工作后，换热器和 PCB 板加热器使样板芯片内部液体按斜率为 K_0 的斜坡规律 $u(t)$ 变化。当 $t = t_0 + \tau + cT$ 时，IPC5455 输出的测得值为 $y(t_0 + \tau + cT)$ ，则第一段温度变化曲线逼近折线的斜率估计为

$$K_0 = -\frac{u(t_0) - y(t_0 + \tau + cT)}{(c - 1 + e^{-c})T} \quad (7)$$

则液体温度的估计值为

$$u(t_0 + \tau + cT) = u(t_0) + K_0(cT + \tau) \quad (8)$$

此即为弥补动态测量误差后的测量结果。当 $t = t_0 + 2(\tau + cT)$ 时，工控机第二次与 IPC5455 通讯，读取 IPC5455 的测得值，并按式 (4)，式 (5) 计算偏差 $\Delta y(t_0 + 2\tau + 2cT)$ ，判断这一偏差是否超出阈值，若没有超出阈值，则此时液体温度估计值为

$$u(t_0 + 2\tau + 2cT) = u(t_0 + \tau + cT) + K_0(\tau + cT) \quad (9)$$

若 $\Delta y(t_0 + 2\tau + 2cT)$ 超出阈值，则根据式 (6) 计算新斜率 K_1

$$K_1 = K_0 - \frac{\Delta y(t_0 + 2\tau + 2cT)}{(c - 1 + e^{-c})T} \quad (10)$$

此时液体温度的估计值为

$$u(t_0 + 2\tau + 2cT) = u(t_0 + \tau + cT) + K_1(\tau + cT) \quad (11)$$

如此一直递推下去，即可将 IPC5455 的实时测量列转化为液体温度的估计数据列。仿真结果表明，如果传感器模型是精确的，则无论近似折线斜率的改变时刻恰为工业控制计算机对 IPC5455 的采样时刻还是在两次采样时刻之间，补偿算法能够完全复原

该折线。当我们利用某传感器完成一种测量任务时，获知该传感器的数学模型是必要的前提条件，否则就无法从传感器的输出量反推被测量。用于改善传感器测量性能的算法对传感器模型精度有较高要求，但并没有给测量系统的设计者带来额外负担。

4.1.4 样板芯片内部液体温度测量误差综合

样板芯片内部液体温度测量误差由若干分量组成，其中负荷效应属于系统误差，可预先通过相应程序消除，动态误差可近似认为已通过动态误差补偿被消除。因此形成测量误差的主要分量为热电偶分度误差、热电特性不稳定性误差和 IPC5455 的转换误差（它已包括冷端补偿误差和热电特性的非线性误差）。热电偶分度误差为 $\pm 0.5^\circ\text{C}$ 或 $\pm 0.4\%$ ，在 100°C 以内，分度误差为 $\pm 0.4^\circ\text{C}$ ；热电偶不稳定性误差在材质为铜丝时为 $2\ \mu\text{V}$ ，康铜丝时为 $8\ \mu\text{V}$ ，查 T 型热电偶分度表知 $E(50, 0) = 2.036\ \text{mV}$ ， $E(60, 0) = 2.468\ \text{mV}$ ， $E(70, 0) = 2.909\ \text{mV}$ ， $E(80, 0) = 3.358\ \text{mV}$ ， $E(90, 0) = 3.814\ \text{mV}$ ， $E(100, 0) = 4.279\ \text{mV}$ ，按最严重情况 $2\ \mu\text{V}$ 折合为 0.043°C ， $8\ \mu\text{V}$ 折合为 0.172°C ；IPC5455 转换误差为 $\pm 0.1\%$ ，在 100°C 范围内最大为 0.1°C 。按方和根法估算样板芯片内部液体温度测量的最大误差^[7]，结果为 0.45°C 。

4.2 低成本 PCR 芯片反应液温度间接测量的不确定度评定

设在某等温区，10 号芯片为样板芯片，其余芯片编号为 1 号至 9 号。于是各芯片反应液温度与样板芯片内部液体温度之差 $X_i - X_{10}$ ($i = 1, 2, \dots, 9$) 为随机变量，初步估计此随机变量最有可能服从正态分布，不妨设其服从 $N(\mu_i, \sigma_i^2)$ ($i = 1, 2, \dots, 9$)，依据实验数据进行假设检验，结果表明正态分布假设成立；进一步依据实验数据进行参数估计，得到估计值 μ_i, σ_i^2 ($i = 1, 2, \dots, 9$)。于是可得到 108 只芯片与其样板芯片的温度差的概率分布函数 $Y_i \sim N(\mu_i, \sigma_i^2)$ ($i = 1, 2, \dots, 108$)。以样板芯片测量结果代替芯片的反应液温度，因这种替代而带来的误差将不再服从严格意义上的正态分布，而是服从偏态分布。但我们有 99.73% 的把握断定芯片 i 的反应液温度在其样板芯片温度两侧 $3\left[\sigma_i + \frac{\mu_i}{3}\right]$ 的范围内，于是可从工程角度近似认为芯片 i 的反应液温度服从以样板芯片实测温度为期望值、以 $\left[\sigma_i + \frac{\mu_i}{3}\right]$ 为标准差的正态分布，因此由

于间接测量而带来的标准不确定度为 $\left[\sigma_i + \frac{\mu_i}{3}\right]$ 。

通过实验，108 只芯片 $\left[\sigma_i + \frac{\mu_i}{3}\right]$ ($i = 1, 2, \dots, 108$) 的最大值为 0.50°C ，以 0.50°C 作为因间接测量所带来的测量标准不确定度。108 只 PCR 芯片反应液温度测量的最终标准不确定度为样板芯片自身的测量不确定度与间接测量所带来的不确定度的合成，样板芯片自身的测量允许误差为 0.45°C ，认为其服从正态分布，则其标准不确定度为 0.15°C 。由于两个不确定度分量传递因数皆为 1，按合成不确定度公式，反应液的测量标准不确定度为 0.52°C ，能够满足聚合酶链式反应的要求。

5 反应样品温度控制策略

应用串级控制策略对芯片进行 PCR 温度控制，控制方框图如图 3 所示。

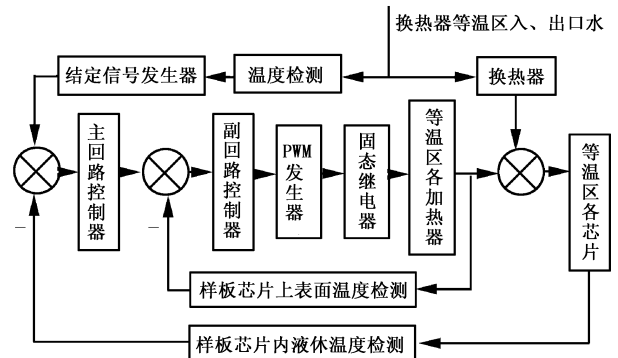


图 3 PCR 芯片串级温度控制方框图

Fig.3 The cascade control strategy to the temperature of PCR chips

图中给定信号发生器、主回路控制器、副回路控制器、PWM 发生器等皆由计算机通过软件实现。给定信号发生器通过检测各温区入口水温并根据预置的 PCR 工艺曲线产生各控制回路给定信号。由于给定温度在循环改变着，因此这是一个随动系统。内环时间常数、时滞都很小，工作速度快，形成对主控制器输出信号的快速跟随，使芯片上表面温度迅速达到所需要的值，而且能快速消除进入副环的各种扰动，对芯片上表面难免存在的接触热阻、热容波动具有较强的鲁棒性。芯片下表面是芯片热量的主要传输界面，其对芯片的影响最终体现在芯片内部液体温度的变化上，这种变化与给定信号的变化趋势是一致的，客观上分担了串级控制系

统外环的绝大部分任务。

6 结论

该系统升降温速率分别为 $12\text{ }^{\circ}\text{C/s}$ 、 $10\text{ }^{\circ}\text{C/s}$ ，明显高于常规 PCR 扩增仪，充分发挥芯片热容量小的优势。按变性 5 s、退火 5 s、延伸 15 s 运行时，每个循环周期实际运行 35 s，30 个循环需 17.5 min，明显低于常规 PCR 扩增仪。系统每次可完成 108 只芯片总计 216 个样品的扩增，整体扩增能力明显优于常规 PCR 扩增仪，样品温度控制的准确性、重复性满足 PCR 试验的要求。对常规 PCR 扩增仪所使用的样品预处理、进样、出样、检测等设备能够兼容，与使用者现有设备和工作习惯实现最大程度的衔接。系统成本不高于常规 PCR 扩增仪，且使用方便，可靠性高，人机界面友好。温度是反应器运行的基本物理参数，该项有关低成本 PCR 芯片的温度检测与控制技术也可推广至其它类型的微反应器。

参考文献

- [1] 穆里斯·K·B(美). 聚合酶链式反应[M]. 北京: 科学出版社, 1997
- [2] 蒋 明, 周玉球. 三种常见 PCR 扩增仪的临床应用评价[J]. 中国医师杂志, 2002, 4(8): 893~894
- [3] 方肇伦. 微流控分析芯片的制作及应用[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005
- [4] Lin Yucheng, Huang Mingyuan. A rapid micro-polymerase chain reaction system for hepatitis C virus amplification [J]. Sensors and Actuators B, 2000, (71): 2~8
- [5] Lin Yucheng, Yang Chungche, Huang Mingyuan. Simulation and experimental validation of micro polymerase chain reaction chips[J]. Sensors and Actuators B, 2000, (71): 127~133
- [6] Yan Weiping, Du Liqun, et al. Simulation and experimental study of PCR chip based on silicon[J]. Sensors and Actuators B 2005, (108): 695~699
- [7] Doebelin E O. Measurement System Application and Design[M]. 北京: 机械工业出版社, 2005

Measurement and Control Technology for the Array of Low Cost PCR Microreactors

Li Xianming, Zhang Yulin, Li Jiantian

(School of Control Science & Engineering, Shandong University, Jinan 250061, China)

[Abstract] In this paper a new style of polymerase chain reaction (PCR) equipment is studied and the goal of the study is to reduce the cost of micro-reactor PCR chips, improve its reliability and make a hundred of chips working together in the same time. There are no micro-sensors and micro-heaters in the chips. It is the concrete way to reduce the cost of PCR chips and improve the reliability of the chips. So the focus of the study transfers from the design, simulation and processing to the measurement and control of the chips. The measurement and control scheme for the low-cost PCR chips is designed. By selecting several chips as model chips and combining unitized macroscopic control and distributed microcosmic control, the system is able to do temperature cycling control to the chip array which is made of many chips at the same time. The loading effect applied to the temperature field by the temperature sensor and the compensation method for the loading effect are studied. The main idea of this method is to compare the measurement result gained from the temperature field in which two sensors are set with the measurement result gained from the same temperature field but in which one sensor is set, and the difference is the loading effect that one sensor applies to the temperature field. The temperature measurement errors to the liquid internal the model chips are analyzed and synthesized in considerable detail and an intelligent prediction compensation method for dynamic measurement errors is obtained. The uncertainty of indirect to the temperature of PCR liquid in low-cost PCR chips is also assessed. Cascade control strategy is applied to further improving the performance of control system. Its performance in temperature cycling meets the requirements of PCR.

[Key words] microreactors; measurement; control; polymerase chain reaction