Advances in Applied Mathematics 应用数学进展, 2023, 12(12), 5202-5209
Published Online December 2023 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/aam
https://doi.org/10.12677/aam.2023.1212511

Hans汉斯

血管化肿瘤生长自由边界问题全局解的存在唯一性

盖梦琳*，**朱妍红**

长安大学理学院，陕西 西安

收稿日期：2023年11月25日；录用日期：2023年12月19日；发布日期：2023年12月27日

摘 要

本文研究一个含抑制剂的血管型肿瘤生长模型。该模型包含了一个描述肿瘤半径的常微分方程和两个分别描述营养物浓度和抑制物浓度变化的抛物型方程。通过运用抛物型方程的 L^p 理论、边界固定法和Banach不动点定理，证明了该问题局部解的存在唯一性，然后用延拓方法得到了整体解的存在唯一性。

关键词

肿瘤生长，自由边界问题，整体解，存在性，唯一性

Existence and Uniqueness of Global Solutions of a Free Boundary Problem Modeling Tumor Growth with Angiogenesis

Menglin Ge*, **Yanhong Zhu**

School of Sciences, Chang'an University, Xi'an Shaanxi

Received: Nov. 25th, 2023; accepted: Dec. 19th, 2023; published: Dec. 27th, 2023

Abstract

The vascularized tumor growth model with inhibitor was studied. The model consists an ordinary differential equation describing tumor radius, and two parabolic equations describing the varia-

*通讯作者。

文章引用：盖梦琳，朱妍红．血管化肿瘤生长自由边界问题全局解的存在唯一性[J]．应用数学进展，2023，12(12): 5202-5209. DOI: 10.12677/aam.2023.1212511

tion of nutrients and inhibitor concentrations, respectively. By applying the L^p theory of parabolic equations, the boundary fixation method and the Banach fixed point theorem, the existence and uniqueness of a local solution was proved, and then the extension method was used to obtain the existence and uniqueness of the global solution.

Keywords

Tumor Growth, Free Boundary Problem, Global Solution, Existence, Uniqueness

1. 引言

自二十世纪六七十年代以来，人们发现肿瘤生长的基本规律可以表述为偏微分方程的数学问题。1972年，H. Greenspan [1] [2]开创性地提出了一个偏微分方程的数学模型来描述肿瘤生长问题。肿瘤生长过程中其体积不会无限制地增加是由于肿瘤内细胞的繁衍与死亡达到了某种平衡。1995 年，Byrne 和 Chaplain 在文献[3] [4]中提出了自由边界问题，为肿瘤生长模型的自由生长问题奠定了重要的基础。文献[5] [6] [7] [8]讨论了肿瘤生长细胞在约束条件为 Dirichlet 边界条件下解的性态。在文献[9]中崔尚斌介绍了肿瘤生长自由边界问题的相关研究内容和进展状况。随着人们研究以及对肿瘤细胞生物学背景理解的深入，一系列以偏微分方程自由边界问题的形式来表达肿瘤生长的模型被提出。文献[10] [11] [12] [13]从不同的侧面对肿瘤的生长机理进行探讨，分析了在营养物作用下具有第三边界条件的肿瘤生长问题。在本文中，我们将通过运用抛物型方程的 L^p 理论、边界固定等方法来分析含抑制剂的非线性球对称血管化肿瘤生长自由边界问题整体解的存在唯一性。

2. 模型确立

在文献[6]中，崔尚斌和 Friedman 提出了营养物与抑制物同时存在的球形肿瘤生长模型：

$$
\begin{cases}
c_1 \dfrac{\partial u}{\partial t} = \Delta_r u - \lambda u - v, 0 < r < R(t), t > 0, \\
c_2 \dfrac{\partial v}{\partial t} = \Delta_r v - \gamma v, 0 < r < R(t), t > 0, \\
\dfrac{\partial u}{\partial r}(0,t) = 0, u\left(R(t),t\right) = \bar{u}, t > 0, \\
\dfrac{\partial v}{\partial r}(0,t) = 0, v\left(R(t),t\right) = \bar{v}, t > 0, \\
\dfrac{\mathrm{d}R(t)}{\mathrm{d}t} = \dfrac{\mu}{R^2(t)} \displaystyle\int_0^{R(t)} \left(u(r,t) - \tilde{u}\right) r^2 \mathrm{d}r, t > 0, \\
u(r,0) = \varphi_0(r), v(r,0) = \psi_0(r), \\
0 \le r \le R_0, \dfrac{\partial \varphi_0}{\partial r}(0) = \dfrac{\partial \psi_0}{\partial r}(0) = 0, \\
R(0) = R_0,
\end{cases}
$$

式中：$\Delta_r u=\frac{1}{r^2}\frac{\partial}{\partial r}\left(r^2\frac{\partial u}{\partial r}\right)$，$\Delta_r v=\frac{1}{r^2}\frac{\partial}{\partial r}\left(r^2\frac{\partial v}{\partial t}\right)$；$R(t)$表示时刻 t 肿瘤的半径；$u=u(r,t)$表示营养物的浓度；$v=v(r,t)$表示抑制物的浓度；λ、γ分别为营养物消耗速率和抑制物消耗速率；c_1,c_2为正常数，分别表示肿瘤细胞分裂速率与营养物扩散速率及抑制物扩散速率的比值；$u_R(r)$、$v_R(r)$、$\phi_0(r)$、$\psi_0(r)$为给定的函数。

根据参考文献[11]，考虑第三类边界条件：

$$\frac{\partial u}{\partial r}+a(t)\left(u-\overline{\overline{u}}\right)=0, r=R(t), t>0, \frac{\partial v}{\partial r}+b(t)\left(v-\overline{\overline{v}}\right)=0, r=R(t), t>0,$$

式中：$a(t)$、$b(t)$为正数值函数[11]，分别反映肿瘤通过自身血管系统从宿主组织接受营养物及抑制物的能力，而在本文中，我们考虑$a(t)$、$b(t)$均为与时间 t 无关的正常数 a、b 的特殊情况；$\overline{\overline{u}}$、$\overline{\overline{v}}$为宿主细胞中营养物和抑制物的浓度值，为简化模型，令 $\mu=1$。简化后的模型如下：

$$\begin{cases} c_1\dfrac{\partial u}{\partial t}=\Delta_r u-f(u,v), 0<r<R(t), t>0, \\ c_2\dfrac{\partial v}{\partial t}=\Delta_r v-g(u,v), 0<r<R(t), t>0, \\ \dfrac{\partial u}{\partial r}(0,t)=0, \dfrac{\partial u}{\partial r}+a\left(u-\overline{\overline{u}}\right)=0, t>0, \\ \dfrac{\partial v}{\partial r}(0,t)=0, \dfrac{\partial v}{\partial r}+b\left(v-\overline{\overline{v}}\right)=0, t>0, \\ \dfrac{\mathrm{d}R(t)}{\mathrm{d}t}=\dfrac{1}{R^{n-1}(t)}\displaystyle\int_0^{R(t)}S\left(u(r,t),v(r,t)\right)r^{n-1}\mathrm{d}r, t>0, \\ u(r,0)=u_0(r), v(r,0)=v_0(r), 0\le r\le R_0, \\ R(0)=R_0, \end{cases} \tag{1}$$

式中：$f(u,v), g(u,v), S(u,v)$分别为营养物消耗速率函数、抑制物消耗速率函数和肿瘤细胞繁衍速率函数。本模型中 $n=3$。

3. 预备知识

根据生物学背景，我们对函数 $f(u,v), g(u,v), S(u,v)$做以下假设[7]：

(A$_1$) $f(u,v), g(u,v)$在$[0,\infty)\times[0,\infty)$上有定义且 Lipschitz 连续，二者关于 u 和 v 均单调增加，且 $f(0,v)=0, \forall v\ge 0$，$g(u,0)=0, \forall u\ge 0$；

(A$_2$) $S(u,v)$在$[0,\infty)\times[0,\infty)$上有定义且 Lipschitz 连续，其关于 u 单调增加，关于 v 单调减少；$S(0,0)<0$，存在常数$\tilde{u}\ge 0$，使得$S(\tilde{u},0)=0$；对于任何$u>0$，$\lim\limits_{v\to\infty}S(u,v)<0$；$\overline{\overline{u}}>\tilde{u}$；

(A$_3$) $u_0(r)$和$v_0(r)$都在$[0,R_0]$上二次弱可微(即$u_0(r), v_0(r)\in C^1[0,R_0]$，且$u'(r)$和$v'(r)$都 Lipschitz 连续)，弱导数$u_0''(r)$和$v_0''(r)$都有界，且$0\le u_0(r)\le\overline{\overline{u}}$，$0\le v_0(r)\le\overline{\overline{v}}$，$\forall r\in[0,R_0]$，$u_0'(0)=v_0'(0)=0$，$u_0'(R_0)=a\left(\overline{\overline{u}}-u(R_0)\right)$，$v_0'(R_0)=b\left(\overline{\overline{v}}-v(R_0)\right)$。

为后续证明全局解的存在唯一性，引入以下引理。

Ω是R^n中具有C^1边界的有界域，设$T>0$，$Q_T=\Omega\times(0,T]$，考虑以下抛物型初边值问题：

$$\begin{cases} Lu=\partial_t u-\displaystyle\sum_{i,j=1}^{n}\partial_j\left(a_{ij}(x,t)\partial_i u\right)+\sum_{i=1}^{n}b_i(x,t)\partial_i u+c(x,t)u=f(x,t), x\in\Omega, 0<t\le T, \\ \partial_\nu u+\beta(x,t)u=g(x,t), x\in\partial\Omega, 0<t<T, \\ u(x,0)=u_0, x\in\overline{\Omega}, \end{cases} \tag{2}$$

式中：$a_{ij}\in L^{\infty}(Q_T)(i,j=1,2,\cdots,n)$，$b_i\in L^{q}(Q_T)(i=1,2,\cdots,n)$，$n+2<q\le\infty$；$c\in L^{q/2}(Q_T)$，$c\ge 0$；$f\in L^{T}(Q_T)$，$(n+2)/2<r\le n+2$；$\beta,g\in L^{\infty}(\partial\Omega\times(0,T))$，对常数$\beta_0>0$，$\beta\ge\beta_0$，$u_0\in L^{\infty}(\Omega)$，$\partial_i u=\dfrac{\partial u}{\partial x_i}$，$\partial_\nu u=\dfrac{\partial u}{\partial\nu}$，$\nu$表示$\partial\Omega$的单位向外法向导数。我们假设方程$(2)_1$在$Q_T$中是一致抛物的，因此，对于$(x,t)\in Q_T$，矩阵$\left(\boldsymbol{a}_{ij}(x,t)\right)_{n\times n}$是一致正定的。

引理 3.1 [14] 设$u=u(x,t)$是等式(2)1 的弱下解，则

$$\operatorname*{ess\,sup}_{Q_T}u\le\operatorname*{ess\,sup}_{\partial_pQ_T}u^{+}+C|\Omega|^{\frac{2}{n+2}-\frac{1}{r}}\|f\|_{L^{r}(Q_T)},$$

式中：$u^{+}=\max\{u,0\}$；∂_pQ_T表示Q_T的抛物线边界，即$\partial_pQ_T=(\bar\Omega\times\{0\})\cup(\partial\Omega\times(0,T))$；$C$是正常数，取决于参数$n,p,q,r,T$，矩阵$\left(\boldsymbol{a}_{ij}(x,t)\right)_{n\times n}$最小特征值的下界和$\|a_{ij}\|_{L^{\infty}(Q_T)},\|b_i\|_{L^{q}(Q_T)},\|c\|_{L^{q/2}(Q_T)}$的上界。

引理 3.2 [13] 设$u=u(x,t)$是问题(2)的弱解，则

$$\|u\|_{L^{\infty}(Q_T)}\le\int_0^T\|f(\cdot,\tau)\|_{L^{\infty}(\Omega)}\,\mathrm{d}\tau+\frac{1}{\beta_0}\|g\|_{L^{\infty}(\partial\Omega\times[0,T])}+\|u_0\|_{L^{\infty}(\Omega)}。$$

4. 整体解的存在唯一性

本节将给出问题(1)的主要结果及证明。

定理 4.1 在假设(A_1~A_3)下，问题(1)的解$\left(u(r,t),v(r,t),R(t)\right)$在其存在范围内满足

$$0\le u(r,t)\le\bar{\bar u},0\le v(r,t)\le\bar{\bar v},0\le r\le R(t),t\ge 0,\tag{3}$$

$$\frac{1}{n}M_1\le\frac{R'(t)}{R(t)}\le\frac{1}{n}M_2,t>0,\tag{4}$$

$$R_0\mathrm{e}^{\frac{1}{n}M_1t}\le R(t)\le R_0\mathrm{e}^{\frac{1}{n}M_2t},t\ge 0,\tag{5}$$

式中：$M_1=S(0,\bar{\bar v})<0$；$M_2=S(\bar{\bar u},0)>0$。

证明 考虑初边值问题

$$\begin{cases}c_1\dfrac{\partial\sigma}{\partial t}=\Delta_r\sigma-f(\sigma,v),0<r<R(t),t>0,\\ \dfrac{\partial\sigma}{\partial r}(0,t)=0,\dfrac{\partial\sigma}{\partial r}+a\left(\sigma-\bar{\bar u}\right)=0,t>0,\\ \sigma(r,0)=u_0(r),0\le r\le R_0,\end{cases}$$

显然，$\sigma=u(r,t)$是该问题的解。根据假设条件(A_1)(A_3)可以得到，$\sigma\equiv\bar u$和$\sigma\equiv 0$分别为该问题的一对上下解，由比较原理可知$0\le u(r,t)\le\bar u,(0\le r\le R(t),t\ge 0)$。同理，还可以证明$0\le v(r,t)\le\bar v,(0\le r\le R(t),t\ge 0)$。根据假设条件($A_2$)，我们可以得出$M_1=S(0,\bar v)\le S(u(r,t),v(r,t))\le S(\bar{\bar u},0)=M_2>0$。由$(1)_5$，易得(4)(5)式。定理 4.1 得证。

定理 4.2 假设条件(A_1~A_3)满足，则对于任何给定的$c>0$，问题(1)对所有$t>0$存在唯一的古典解。

证明 设$T>0$，对问题(1)进行变量变换：$r\mapsto s=\dfrac{r}{R(t)}$，定义：$\alpha(s,t)=u(sR(t),t)$，$\beta(s,t)=v(sR(t),t)$，故将自由边界问题转化为固定域$(0\le s\le 1,0\le t\le T)$上的初始边值问题：

$$
\begin{cases}
c_1\partial_t\alpha=\dfrac{1}{R^2(t)}\Delta_s\alpha+\dfrac{csR'(t)}{R(t)}\partial_s\alpha-f(\alpha,\beta),0<s<1,0<t\le T,\\
c_2\partial_t\beta=\dfrac{1}{R^2(t)}\Delta_s\beta+\dfrac{csR'(t)}{R(t)}\partial_s\beta-g(\alpha,\beta),0<s<1,0<t\le T,\\
\partial_s\alpha(0,t)=0,\partial_s\alpha(1,t)+aR(t)\left(\alpha(1,t)-\bar{\bar{\alpha}}\right)=0,0<t\le T,\\
\partial_s\beta(0,t)=0,\partial_s\beta(1,t)+bR(t)\left(\beta(1,t)-\bar{\bar{\beta}}\right)=0,0<t\le T,\\
R'(t)=R(t)\int_0^1 S(\alpha(s,t),\beta(s,t))S^{n-1}\mathrm{d}s,0\le s\le 1,\\
\alpha(s,0)=\alpha_0(s),\\
\beta(s,0)=\beta_0(s),\\
R(0)=R_0,
\end{cases}
\tag{6}
$$

式中：$\alpha_0(s)=u_0(sR_0)$；$\beta_0(s)=v_0(sR_0)$ $(s\in[0,1])$。

引入度量空间 (S_T,d)，对于由所有向量函数 $(\alpha(s,t),\beta(s,t),R(t))$ $(0\le s\le 1,0\le t\le T)$ 组成的集合 S_T，其中 $\alpha,\beta\in C([0,1]\times[0,T])$，$R\in C[0,T]$，且 $(\alpha(s,t),\beta(s,t),R(t))$ 满足下列条件：

(a) $\alpha\in C([0,1]\times[0,T]),0\le\alpha\le\bar{\bar{u}},\alpha(\cdot,0)=\alpha_0$；

(b) $\beta\in C([0,1]\times[0,T]),0\le\beta\le\bar{\bar{v}},\beta(\cdot,0)=\beta_0$；

(c) $R\in C[0,T],R_0\mathrm{e}^{\frac{1}{n}M_1t}\le R(t)\le R_0\mathrm{e}^{\frac{1}{n}M_2t},0\le t\le T,R(0)=R_0$。

度量 d 的定义如下：对 $\forall(\alpha_1,\beta_1,R_1),(\alpha_2,\beta_2,R_2)\in S_T$，

$$
\begin{aligned}
&d((\alpha_1,\beta_1,R_1),(\alpha_2,\beta_2,R_2))\\
&=\max_{(s,t)\in[0,1]\times[0,T]}|\alpha_1(s,t)-\alpha_2(s,t)|+\max_{(s,t)\in[0,1]\times[0,T]}|\beta_1(s,t)-\beta_2(s,t)|+\max_{t\in[0,T]}|R_1(t)-R_2(t)|.
\end{aligned}
$$

易得，(S_T,d) 是一个完备的度量空间。

定义映射 $\Phi:S_T\to S_T$，对于 $\forall(\alpha,\beta,R)\in S_T$，令 $\tilde{R}=\tilde{R}(t)(t\in[0,T])$ 为下面初值问题的唯一解：

$$
\begin{cases}
\tilde{R}'(t)=\tilde{R}(t)\int_0^1 S(\alpha(s,t),\beta(s,t))S^{n-1}\mathrm{d}s,0<t\le T,\\
\tilde{R}(0)=R_0,
\end{cases}
$$

显然，$\tilde{R}(t)=R_0\mathrm{e}^{\int_0^t G(\xi)\mathrm{d}\xi}$ $(0\le t\le T)$。由函数 $S(\alpha,\beta)$ 的性质，$M_1\le S(\alpha,\beta)\le M_2$ $(0\le s\le 1,0\le t\le T)$，令 $G(t)=\int_0^1 S(\alpha(s,t),\beta(s,t))S^{n-1}\mathrm{d}s$，易知，$\frac{1}{n}M_1\le G(t)\le\frac{1}{n}M_2$，$0\le t\le T$。因此，$\tilde{R}\in C^1[0,T]$，$R_0\mathrm{e}^{\frac{1}{n}M_1t}\le\tilde{R}(t)\le R_0\mathrm{e}^{\frac{1}{n}M_2t}$ $(0\le t\le T)$，$\tilde{R}$ 满足条件(c)。

考虑以下抛物型初边值问题

$$
\begin{cases}
c_1\partial_t\tilde{z}=\dfrac{1}{\tilde{R}^2(t)}\Delta\tilde{z}+\dfrac{c\tilde{R}'(t)}{\tilde{R}(t)}x\cdot\nabla\tilde{z}-F(x,t),|x|<1,0<t\le T,\\
\partial_x\tilde{z}+a\tilde{R}(t)\left(\tilde{z}-\bar{\bar{\alpha}}\right)=0,|x|=1,0<t\le T,\\
\tilde{z}(x,0)=\alpha_0(|x|),|x|\le 1,
\end{cases}
\tag{7}
$$

设固定常数 $p>n$，利用抛物型初边值问题的标准 L^p 理论，$\exists 0<T'\le T$，使得上述问题存在唯一解

$\tilde{z}\in W_p^{2,1}\left(Q_{T'}\right)$。由于 $\tilde{z}\equiv\bar{\bar{\alpha}}$ 和 $\tilde{z}\equiv 0$ 是问题(7)的一对上下解，$a\tilde{R}(t)\ge 0$，且 F 为单调递增函数，由标准比较原理，

$$0\le\tilde{z}(x,t)\le\bar{\bar{\alpha}},|x|\le 1,0\le t\le T'。\tag{8}$$

解 $\tilde{z}=\tilde{z}(x,t)$ 可以扩展到整个域 $B(0,1)\times[0,T]$，上述估计在扩展后保持有效。由于解 $\tilde{z}(x,t)$ 关于变量 x 球对称的，因此对定义在 $[0,1]\times[0,T]$ 上的双变量函数 $\tilde{\alpha}=\tilde{\alpha}(s,t)$ 有 $\tilde{z}(x,t)=\tilde{\alpha}(|x|,t)$，显然 $\tilde{\alpha}=\tilde{\alpha}(s,t)$ 为问题$(6)_1$、$(6)_3$、$(6)_6$ 的唯一解，且 $0\le\tilde{\alpha}(s,t)\le\bar{\bar{\alpha}},0\le s\le 1,0\le t\le T$，即 $\tilde{\alpha}$ 满足条件(a)。同理，由$(6)_2$、$(6)_4$、$(6)_7$ 可得唯一解 $\tilde{\beta}(s,t)$，且 $0\le\tilde{\beta}(s,t)\le\bar{\bar{\beta}},0\le s\le 1,0\le t\le T$，可得 $\tilde{\beta}$ 满足条件(b)。

在证明 $\tilde{\alpha}$ 满足条件(a)时，$F(x,t)$ 对应初边值问题 $(6)_1$、$(6)_3$、$(6)_6$ 中的 $f\left(\tilde{\alpha}(s,t),\beta(s,t)\right)$。相应的，在证明 $\tilde{\beta}$ 满足条件(b)时，$F(x,t)$ 对应函数 $g\left(\alpha(s,t),\tilde{\beta}(s,t)\right)$。在此考虑抑制物作用，当其直接作用于肿瘤细胞时，所涉及函数为 $f\left(\tilde{\alpha}(s,t)\right)$、$g\left(\tilde{\beta}(s,t)\right)$，当其间接作用于肿瘤细胞时，所涉及函数为 $f\left(\tilde{\alpha}(s,t),\beta(s,t)\right)$、$g\left(\tilde{\beta}(s,t)\right)$。

综上，$\left(\tilde{\alpha},\tilde{\beta},\tilde{R}\right)\in S_T$，$\Phi$ 是 S_T 到 S_T 上的映射。

根据文献[15]，对于问题(7)，选定一个常数 $T_0>0$，且限制 $0<T\le T_0$。由抛物型偏微分方程标准 L^p 理论知，存在一个常数 $C(T_0)>0$，使得

$$\|\tilde{z}\|_{W_p^{2,1}(Q_T)}\le C(T_0),0<T\le T_0,\tag{9}$$

$$\|\nabla_x\tilde{z}\|_{L^\infty(Q_T)}\le C'(T_0),\tag{10}$$

由于 $\tilde{z}$ 的法向导数受边界条件的约束，且球面对称，故 $\nabla_x\tilde{z}$ 有界。取 $p>n$，通过嵌入定理 $W^{1,p}\left(B(0,1)\right)\subseteq L^\infty\left(B(0,1)\right)$，对任意 $0<T\le T_0$，$\int_0^T\|\Delta\tilde{z}(\cdot,\tau)\|_{L^\infty(B(0,1))}^p\mathrm{d}\tau\le C(T_0)$，那么

$$\int_0^T\|\Delta\tilde{z}(\cdot,\tau)\|_{L^\infty(B(0,1))}\mathrm{d}\tau\le T^{1-\frac{1}{p}}C(T_0)\le C(T_0)。\tag{11}$$

下面证明 Φ 是收缩映射。设 $(\alpha_1,\beta_1,R_1),(\alpha_2,\beta_2,R_2)\in S_T$，$\Phi(\alpha_i,\beta_i,R_i)=\left(\tilde{\alpha}_i,\tilde{\beta}_i,\tilde{R}_i\right)$ $(i=1,2)$。记 $G(t)=\int_0^1 S\left(\alpha_i(s,t),\beta_i(s,t)\right)S^{n-1}\mathrm{d}s$ $(i=1,2)$，有

$$\left|\tilde{R}_1(t)-\tilde{R}_2(t)\right|\le R_0\left|\mathrm{e}^{\int_0^t G_1(\xi)\mathrm{d}\xi}-\mathrm{e}^{\int_0^t G_2(\xi)\mathrm{d}\xi}\right|\le R_0\mathrm{e}^{\frac{1}{n}M_2T}\int_0^T\left|G_1(\xi)-G_2(\xi)\right|\mathrm{d}\xi$$

$$\le R_0T\mathrm{e}^{\frac{1}{n}M_2T_0}\max_{t\in[0,T]}\left|G_1(t)-G_2(t)\right|,(0\le t\le T),$$

$$\left|G_1(t)-G_2(t)\right|=\left|\int_0^1\left[S\left(\alpha_1(s,t),\beta_1(s,t)\right)-S\left(\alpha_2(s,t),\beta_2(s,t)\right)\right]s^{n-1}\mathrm{d}s\right|,$$

由假设条件$(A_1)(A_2)$得：存在常数 $C>0$，使得对 $\forall\alpha_1,\alpha_2\in\left[0,\bar{\bar{\alpha}}\right],\beta_1,\beta_2\in\left[0,\bar{\bar{\beta}}\right]$ 有，$\left|S\left(\alpha_1(s,t),\beta_1(s,t)\right)-S\left(\alpha_2(s,t),\beta_2(s,t)\right)\right|\le C\left[\left|\alpha_1(s,t)-\alpha_2(s,t)\right|+\left|\beta_1(s,t)-\beta_2(s,t)\right|\right]$，

则，$\max_{t\in[0,T]}\left|G_1(t)-G_2(t)\right|\le C(T)d\left((\alpha_1,\beta_1,R_1),(\alpha_2,\beta_2,R_2)\right)$，显然，

$$\max_{t\in[0,T]}\left|\tilde{R}_1(t)-\tilde{R}_2(t)\right|\le TC(T_0)d\left((\alpha_1,\beta_1,R_1),(\alpha_2,\beta_2,R_2)\right)。\tag{12}$$

下面估计 $\max_{(s,t)\in[0,1]\times[0,T]}\left|\tilde{\alpha}_1(s,t)-\tilde{\alpha}_2(s,t)\right|$，记 $\omega(x,t)=\tilde{z}_1(x,t)-\tilde{z}_2(x,t)$，$x\in B(0,1)$，$t\in[0,T]$，$\tilde{z}_1,\tilde{z}_2$ 分

别对应问题(7)中 $\tilde{R}_1,\tilde{R}_2$ 的解，则 $\omega(x,t)$ 为下列初边值问题的解。

$$\begin{cases} c_1\partial_t\omega = \dfrac{1}{\tilde{R}_1^2(t)}\Delta\omega + \dfrac{c\tilde{R}_1'(t)}{\tilde{R}_1(t)}x\cdot\nabla\omega - c(x,t)\omega + h(x,t), |x|<1, 0<t\le T, \\ \partial_\nu\omega + a\tilde{R}_1(t)\omega = \varphi(x,t), |x|=1, 0<t\le T, \\ \omega(x,0)=0, |x|\le 1, \end{cases}$$

式中：

$$h(x,t) = \left(\frac{1}{\tilde{R}_1^2(t)} - \frac{1}{\tilde{R}_2^2(t)}\right)\Delta\tilde{z}_2 + c\left(\frac{\tilde{R}_1'(t)}{\tilde{R}_1(t)} - \frac{\tilde{R}_2'(t)}{\tilde{R}_2(t)}\right)x\cdot\nabla\tilde{z}_2, |x|<1, 0<t\le T;$$

$$\varphi(x,t) = a\left(\tilde{R}_1(t)-\tilde{R}_2(t)\right)\left(\bar{\bar{\alpha}} - \tilde{z}_2(x,t)\right), |x|=1, 0<t\le T;$$

$$c(x,t) = \frac{F_1(x,t)-F_2(x,t)}{\tilde{z}_1(x,t)-\tilde{z}_2(x,t)}, |x|<1, 0<t\le T;$$

$c\ge 0$，$\|c\|_{L^\infty(Q_T)}$ 被一个与 T 无关但取决于 T_0 的常数 C 所约束。由引理 3.2，得

$$\|\omega\|_{L^\infty(Q_T)} \le \frac{1}{c_1}\int_0^T \|h(\cdot,t)\|_{L^\infty(B(0,1))}\mathrm{d}t + C(T_0)\|\varphi\|_{L^\infty(\partial B(0,1)\times[0,T])}。 \tag{13}$$

结合上述估计，对(13)进行化简，得

$$\int_0^T \|h(\cdot,t)\|_{L^\infty(B(0,1))}\mathrm{d}t \le T^{1-\frac{1}{p}}C(T_0)d\big((\alpha_1,\beta_1,R_1),(\alpha_2,\beta_2,R_2)\big),$$

$$\|\varphi\|_{L^\infty(\partial B(0,1)\times[0,T])} \le TC(T_0)d\big((\alpha_1,\beta_1,R_1),(\alpha_2,\beta_2,R_2)\big),$$

$$\|\omega\|_{L^\infty(Q_T)} \le TC(T_0)d\big((\alpha_1,\beta_1,R_1),(\alpha_2,\beta_2,R_2)\big),$$

因此，对于营养物浓度，问题$(6)_1$、$(6)_3$、$(6)_6$结合 $\omega(x,t)$ 所对应的初边值问题，我们有：$\max\limits_{(s,t)\in[0,1]\times[0,T]}\left|\tilde{\alpha}_1(s,t)-\tilde{\alpha}_2(s,t)\right| = \|\omega\|_{L^\infty(B(0,1)\times[0,T])} \le TC(T_0)d\big((\alpha_1,\beta_1,R_1),(\alpha_2,\beta_2,R_2)\big)$；同理，对于抑制物浓度，$\max\limits_{(s,t)\in[0,1]\times[0,T]}\left|\tilde{\beta}_1(s,t)-\tilde{\beta}_2(s,t)\right| = \|\omega\|_{L^\infty(B(0,1)\times[0,T])} \le TC(T_0)d\big((\alpha_1,\beta_1,R_1),(\alpha_2,\beta_2,R_2)\big)$ 成立。

由此可知，$d\big((\tilde{\alpha}_1,\tilde{\beta}_1,\tilde{R}_1),(\tilde{\alpha}_2,\tilde{\beta}_2,\tilde{R}_2)\big) \le TC(T_0)d\big((\alpha_1,\beta_1,R_1),(\alpha_2,\beta_2,R_2)\big)$。

综上，当 T 充分小时，Φ 是一个收缩映射。应用 Banach 不动点定理可知，有唯一的不动点 $(\alpha,\beta,R)\in S_T$，通过分析证明，我们得到该不动点是问题(6)在时间区间 $[0,T]$ 上的经典解。

由于变量变换，问题(1)和问题(6)等价。因此，对于问题(1)，存在一个 $T>0$，使得其在时间区间 $[0,T]$ 上有经典解 (u,v,R)。根据定理 4.1 及已有文献[6]的论证，$\exists\delta>0$，使得 $\forall t_0\in[0,T]$，问题(1)在区间 $[t_0,t_0+\delta]$ 上存在唯一的局部解。由于解的唯一性，我们可以得到其在时间区间 $[0,T+\delta]$ 上的经典解，进而可以将其扩展到整个时间区间 $[0,\infty)$。定理 4.2 得证。

5. 总结

本文研究了一个营养物和抑制物同时存在的非线性血管型肿瘤生长模型。文中首先运用边界固定法将自由边界问题问题转化为固定边界上的非线性初边值问题，其次运用抛物型方程的 L^p 理论和 Banach 不动点定理构造压缩映射，证明该问题局部解的存在唯一性，最后利用变换函数与其原始函数之间的关系，用延拓方法得到整体解的存在唯一性。

参考文献

[1] Bryne, H. and Chaplain, M. (1995) Growth of Nonnecrotic Tumors in the Presence and Absence of Inhibitors. *Mathematical Biosciences*, **130**, 151-181. https://doi.org/10.1016/0025-5564(94)00117-3

[2] Bryne, H. and Chaplain, M. (1996) Growth of Necrotic Tumors in the Presence and Absence of Inhibitors. *Mathematical Biosciences*, **135**, 187-216. https://doi.org/10.1016/0025-5564(96)00023-5

[3] Greenspan, H. (1972) Models for the Growth of Solid Tumors by Diffusion. *Studies in Applied Mathematics*, **51**, 317-340. https://doi.org/10.1002/sapm1972514317

[4] Greenspan, H. (1976) On the Growth and Stability of Cell Cultures and Solid Tumors. *Journal of Theoretical Biology*, **56**, 229-242. https://doi.org/10.1016/S0022-5193(76)80054-9

[5] Friedman, A. and Reitich, F. (1998) Analysis of a Mathematical Model for the Growth of Tumors. *Journal of Mathematical Biology*, **38**, 262-284. https://doi.org/10.1007/s002850050149

[6] Cui, S.B. and Friedman, A. (2000) Analysis of a Mathematical Model of the Effect of Inhibitors on the Growth of Tumors. *Mathematical Biosciences*, **164**, 103-137. https://doi.org/10.1016/S0025-5564(99)00063-2

[7] 卫雪梅, 崔尚斌. 一个肿瘤生长自由边界问题解的整体存在性和唯一性[J]. 数学物理学报, 2006(1): 1-8.

[8] 卫雪梅, 崔尚斌. 一个肿瘤生长自由边界问题解的渐近性态[J]. 数学物理学报, 2007(4): 648-659.

[9] 崔尚斌. 肿瘤生长的自由边界问题[J]. 数学进展, 2009, 38(1): 1-18.

[10] Bazaliy, B. and Friedman, A. (2003) A Free Boundary Problem for an Elliptic-Parabolic System: Application to a Model of Tumor Growth. *Communications in Partial Differential Equations*, **28**, 517-560. https://doi.org/10.1081/PDE-120020486

[11] Friedman, A. and Lam, K. (2015) Analysis of a Free-Boundary Tumor Model with Angiogenesis. *Journal of Differential Equations*, **259**, 7636-7661. https://doi.org/10.1016/j.jde.2015.08.032

[12] Friedman, A., Lam, K. (2014) On the Stability of Steady States in a Granuloma Model. *Journal of Differential Equations*, **256**, 3743-3769. https://doi.org/10.1016/j.jde.2014.02.019

[13] Zhuang, Y.H. and Cui, S.B. (2019) Analysis of a Free Boundary Problem Modeling the Growth of Spherically Symmetric Tumors with Angiogenesis. *Acta Applicandae Mathematicae*, **161**, 153-169. https://doi.org/10.1007/s10440-018-0208-8

[14] 陈亚浙. 二阶抛物型偏微分方程[M]. 北京: 北京大学出版社, 2003: 116-122.

[15] Cui, S.B. (2005) Analysis of a Free Boundary Problem Modeling Tumor Growth. *Acta Mathematica Sinica*, *English Series*, **21**, 1071-1082. https://doi.org/10.1007/s10114-004-0483-3