Pure Mathematics 理论数学, 2021, 11(6), 1230-1241
Published Online June 2021 in Hans. http://www.hanspub.org/journal/pm
https://doi.org/10.12677/pm.2021.116136

肿瘤生长的相场模型解的性质

孙李丹

上海大学理学院，上海
Email: serafina@shu.edu.cn

收稿日期：2021年5月14日；录用日期：2021年6月16日；发布日期：2021年6月24日

摘　要

本文研究了无血管期肿瘤生长的相场模型。该模型耦合了营养物质浓度n的Allen-Cahn方程和序参数ϕ的Cahn-Hilliard方程，描述了肿瘤生长所需营养物质的扩散过程和肿瘤的演变过程。在本文中，我证明了初边值问题弱解的存在性，一维情况下解的唯一性以及稳态解的存在性。

关键词

肿瘤生长，相场模型，Cahn-Hilliard方程，弱解，稳态解

Solutions of a Phase-Field Model for Tumor Growth

Lidan Sun

College of Sciences, Shanghai University, Shanghai
Email: serafina@shu.edu.cn

Received: May 14th, 2021; accepted: Jun. 16th, 2021; published: Jun. 24th, 2021

Abstract

In this paper, we study the solutions to an initial-boundary value problem for a phase-field model of tumor growth, which is the Allen-Cahn equation for the nutrient concentration n coupled with the Cahn-Hilliard equation for the order parameter ϕ, and describes the diffusion process of nutrient and the evolution process of tumor. I prove the existence of weak solutions to the problem and the uniqueness of global solution in one dimension. Finally, the existence of stationary solutions is proved.

文章引用: 孙李丹. 肿瘤生长的相场模型解的性质[J]. 理论数学, 2021, 11(6): 1230-1241.
DOI: 10.12677/pm.2021.116136

Keywords

Tumor Growth, Phase-Field Model, Cahn-Hilliard Equation, Weak Solutions, Stationary Solutions

1. 引言

恶性肿瘤(癌症)已经成为严重威胁中国人群健康的主要公共卫生问题之一。近几十年来，描述肿瘤生长的数学模型的文献[1] [2]大量涌现出来。为更好地描述肿瘤在微环境中的生长，学者引进了相场模型[3] [4]来描述肿瘤的演变过程。在扩散界面框架中，Cahn-Hilliard 类型的相场模型是最常用的模型，其适定性[5] [6]，渐近分析[7] [8]，滑模控制[9]等均得到了广泛的研究。考虑细胞间液体的流动性，学者结合流体力学提出了 Cahn-Hilliard-Darcy 方程组[10]、Cahn-Hilliard-Hele-Shaw 方程组[11]和 Cahn-Hilliard-Navier-Stokes 方程组[12]等模型。这些新模型为进一步体现细胞-微环境之间的相互作用提供了新的数学框架。

本文受 Silva [13]的启发，建立了无血管期肿瘤生长的相场模型。该模型耦合了营养物质浓度 n 的 Allen-Cahn 方程和序参数 ϕ 的 Cahn-Hilliard 方程，描述了肿瘤生长所需营养物质的扩散过程和肿瘤细胞的演变过程。在介绍模型前，我先定义一些符号，在本文中假设 $\Omega\subset\mathbb{R}^3$ 是一个有界开域，并且边界 $\partial\Omega$ 是光滑的。定义 $Q_{T_e}=(0,T_e)\times\Omega$。未知函数 $n\in\mathbb{R}^+$ 表示营养物质浓度，$\phi\in\mathbb{R}$ 表示序参数，序参数 $\phi(t,x)=1$ 表示在某个区域 $x\in\Omega$ 某个时间点 t 细胞为肿瘤细胞，$\phi(t,x)=-1$ 为正常细胞。具体模型如下

$$n_t=D\Delta n-\alpha_c(\phi), \tag{1.1}$$

$$\phi_t=\nabla\cdot\left(M(\phi)\nabla\mu\right), \tag{1.2}$$

$$\mu=-\varepsilon^2\Delta\phi+\phi^3-\phi+\alpha_c'(\phi)n,$$

其中 $(t,x)\in Q_{T_e}$，满足 Neumann 边界条件，无流边界条件和初值条件

$$\frac{\partial n}{\partial\nu}=0,\quad (t,x)\in(0,T_e)\times\partial\Omega, \tag{1.3}$$

$$\frac{\partial\phi}{\partial\nu}=\frac{\partial}{\partial\nu}\Delta\phi=0,\qquad (t,x)\in(0,T_e)\times\partial\Omega, \tag{1.4}$$

$$n(0,x)=n_0,\qquad x\in\Omega, \tag{1.5}$$

$$\phi(0,x)=\phi_0,\qquad x\in\Omega. \tag{1.6}$$

其中 D 为扩散系数，是一个正常数。数 $\alpha_c(\phi)\ge 0$ 表示营养物质的消耗速度，$M(\phi)>0$ 表示细胞移动速度，μ 表示化学势，$\varepsilon>0$ 表示界面能系数，ν 为单位外法向量。

新的相场模型的简单推导如下：考虑总自由能泛函为

$$F[n,\phi]=\int_\Omega\left[\frac{D}{2}|\nabla n|^2+\alpha_c(\phi)n+\frac{\varepsilon^2}{2}|\nabla\phi|^2+V(\phi)\right]\mathrm{d}x,$$

其中，双势阱函数 $V(\phi)=-\frac{\phi^2}{2}+\frac{\phi^4}{4}$。自由能 F 关于时间 t 求导，可得

$$\frac{\mathrm{d}F}{\mathrm{d}t}=\int_\Omega\left[\left(-D\Delta n+\alpha_c(\phi)\right)n_t+\left(-\varepsilon^2\Delta\phi+\phi^3-\phi+\alpha_c'(\phi)n\right)\phi_t\right]\mathrm{d}x.$$

将方程(1.1)，(1.2)代入上式，由假设 $M(\phi)>0$ 可得

$$\begin{aligned}\frac{\mathrm{d}F}{\mathrm{d}t}&=\int_\Omega\left[-\left(D\Delta n-\alpha_c(\phi)\right)^2-M(\phi)\left(\nabla\left(-\varepsilon^2\Delta\phi+\phi^3-\phi+\alpha_c'(\phi)n\right)\right)^2\right]\mathrm{d}x\\&\le 0.\end{aligned}$$

因此模型满足热力学第二定律。

2. 主要结论

为了得出主要结论，需要先给出初边值问题(1.1)~(1.6)弱解的定义。在此之前，引入一个定义

$$H_\Gamma^2=\left\{v\in H^2(\Omega)\left|\frac{\partial v}{\partial \nu}\right|_{\partial\Omega}=0\right\}.$$

定义 1.1 假设 $(n_0,\phi_0)\in H^1(\Omega)\times H^1(\Omega)$，称函数 (n,ϕ) 为问题(1.1)-(1.6)的弱解，并且满足

$$n\in L^\infty\left(0,T_e;H^1(\Omega)\right)\cap L^2\left(0,T_e;H^2(\Omega)\right),$$
$$\phi\in L^\infty\left(0,T_e;H^1(\Omega)\right)\cap L^2\left(0,T_e;H^3(\Omega)\cap H_\Gamma^2\right),$$

如果对任意的测试函数 $u\in C_0^\infty\left((-\infty,T_e);C^\infty(\Omega)\right)$，满足

$$(n_0,u_0)_\Omega+(n,u_t)_{Q_{T_e}}=D(\nabla n,\nabla u)_{Q_{T_e}}+\left(\alpha_c(\phi),u\right)_{Q_{T_e}}, \tag{2.1}$$

$$(\phi_0,u_0)_\Omega+(\phi,u_t)_{Q_{T_e}}=\left(M(\phi)\nabla\left(-\varepsilon^2\Delta\phi+\phi^3-\phi+\alpha_c'(\phi)n\right),\nabla u\right)_{Q_{T_e}}. \tag{2.2}$$

为研究该初边值问题的弱解，给出以下假设条件。

假设(H)： 在本文中，我们假设 $\alpha_c(\phi)\in C_0^3(\mathbb{R})$, $M(\phi)\in C_0^1(\mathbb{R})$ 并且满足

1) $0\le\alpha_c(\phi)\le\nu_1$,
2) $0<\nu_2\le M(\phi)\le\nu_3$, $|M'(\phi)|\le\nu_4$,
3) $|\alpha_c'(\phi)|\le\nu_5$, $|\alpha_c''(\phi)|\le\nu_6$, $|\alpha_c'''(\phi)|\le\nu_7$,

这里所有的参数 $\nu_i\ (i=1,\cdots,7)$ 均为正常数。

注： 本文所取的 $\alpha_c(\phi)$ 和 $M(\phi)$ 有一些限制，但是可以取得到的，这里给出一种选取方法。首先对满足连续条件 $\alpha_c(\phi)\in C^3(\mathbb{R})$, $M(\phi)\in C^1(\mathbb{R})$ 的函数 $\alpha_c(\phi)$，$M(\phi)$ 进行截断

$$\bar{\alpha}_c(\phi)=\begin{cases}\alpha_c(\phi), & \text{当}|\phi|\le K\text{时},\\ 0, & \text{当}|\phi|>K\text{时},\end{cases}\quad \bar{M}(\phi)=\begin{cases}M(\phi), & \text{当}|\phi|\le K\text{时},\\ 0, & \text{当}|\phi|>K\text{时},\end{cases}$$

其中 K 为某一正常数。然后对截断后的函数 $\bar{\alpha}_c(\phi)$, $\bar{M}(\phi)$ 进行磨光，磨光后的函数仍记为 $\alpha_c(\phi)$ 和 $M(\phi)$。此时的 $\alpha_c(\phi)$ 和 $M(\phi)$ 便满足假设条件(H)。

定理 1. 给定任意正常数 T_e，假设 $(n_0,\phi_0)\in H^1(\Omega)\times H^1(\Omega)$，则在定义 1 的意义下，初边值问题(1.1)~(1.6)存在弱解 (n,ϕ)，并且解满足

$$n\in L^\infty\left(0,T_e;H^1(\Omega)\right)\cap L^2\left(0,T_e;H^2(\Omega)\right), \tag{2.3}$$

$$\phi\in L^\infty\left(0,T_e;H^1(\Omega)\right)\cap L^2\left(0,T_e;H^3(\Omega)\right), \tag{2.4}$$

由于函数 $M(\phi)\in C_0^1(\mathbb{R})$ 不是常值函数，因此本文将考虑一维空间域内初边值问题(1.1)~(1.6)解的唯一性。

定理 2. 假设 $(n_0,\phi_0)\in L^2(\Omega)\times L^2(\Omega)$ 且 $\Omega\subset\mathbb{R}$ 是一个有界开集，则由定理 1 得到的解 (n,ϕ) 是唯一的。

注 1. 稳态解的定义和主要结论在第五章节。

注 2. 为方便起见，本文用 $\|\cdot\|$ 表示 $L^2(\Omega)$ 空间的范数。

3. 弱解的存在性

由迭代法和 Aubin-Lions 引理不难得到初边值问题(1.1)~(1.6)局部解的存在性。在这一章节中，通过弱解 (n,ϕ) 的一致先验估计，借助局部解延拓法证明整体解的存在性。

引理 1. 假设 $(n_0,\phi_0)\in H^1(\Omega)\times H^1(\Omega)$，则对任意的 $t\in(0,T_e)$，有

$$\|\nabla n\|_{L^\infty(0,T_e;L^2(\Omega))}+\|\nabla\phi\|_{L^\infty(0,T_e;L^2(\Omega))}\le C_{T_e}. \tag{3.1}$$

证明： 由于模型满足热力学第二定律，也就是能量的衰减性 $\frac{\mathrm{d}F}{\mathrm{d}t}\le 0$。对其关于时间 t 积分，得

$$F(t)-F(0)\le 0,$$

即

$$\begin{aligned}&\int_\Omega\left(\frac{D}{2}|\nabla n|^2+\alpha_c(\phi)n+\frac{\varepsilon^2}{2}|\nabla\phi|^2-\frac{\phi^2}{2}+\frac{\phi^4}{4}\right)\mathrm{d}x\\ \le&\int_\Omega\left(\frac{D}{2}|\nabla n_0|^2+\alpha_c(\phi_0)n_0+\frac{\varepsilon^2}{2}|\nabla\phi_0|^2-\frac{\phi_0^2}{2}+\frac{\phi_0^4}{4}\right)\mathrm{d}x\end{aligned}$$

根据初值条件，应用 Sobolve 嵌入定理和带 η 的 Young 不等式，整理得

$$\begin{aligned}&\frac{D}{2}\|\nabla n\|^2+\int_\Omega\alpha_c(\phi)n\mathrm{d}x+\frac{\varepsilon^2}{2}\|\nabla\phi\|^2+\frac{1}{4}\int_\Omega\phi^4\mathrm{d}x+\frac{1}{2}\int_\Omega\phi_0^2\mathrm{d}x\\ \le&\frac{D}{2}\|\nabla n_0\|^2+\nu_2\|n_0\|_{L^1(\Omega)}+\frac{\varepsilon^2}{2}\|\nabla\phi_0\|^2+\frac{1}{4}\|\phi_0\|^4_{L^4(\Omega)}+\int_\Omega\frac{1}{2}\phi^2\mathrm{d}x\\ \le&C+\nu_2\|n_0\|_{L^2(\Omega)}+\frac{1}{4}\|\phi_0\|^4_{H^1(\Omega)}+\eta\int_\Omega\phi^4\mathrm{d}x+C_\eta\\ \le&C+\eta\int_\Omega\phi^4\mathrm{d}x\end{aligned}$$

最后，考虑到函数 $n\in\mathbb{R}^+$ 且 $\alpha_c(\phi)\ge 0$ 恒成立，取 $\eta=\frac{1}{8}$，证得(3.1)。至此证毕。

引理 2. 假设 $n_0\in H^1(\Omega)$，则对任意的 $t\in(0,T_e)$，有

$$\|n\|_{L^\infty(0,T_e;H^1(\Omega))}+\|n\|_{L^2(0,T_e;H^2(\Omega))}\le C_{T_e}. \tag{3.2}$$

证明： 将(1.1)两边同时乘以 $-\Delta n$ 并关于 x 做积分，利用分部积分公式，可得

$$\frac{1}{2}\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\|\nabla n\|^2+D\|\Delta n_k\|^2=(\alpha_c(\phi),\Delta n).$$

借助假设(H)，Hölder 不等式以及带 η 的 Young 不等式，可以得到

$$\frac{1}{2}\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\|\nabla n\|^2+D\|\Delta n\|^2\le\nu_1\|\Delta n\|_{L^1}\le C_\Omega\|\Delta n\|\le\eta\|\Delta n\|^2+C_\eta. \tag{3.3}$$

对(3.3)在 $(0,T_e)$ 上关于 t 积分，结合引理 1 得

$$D\int_0^t\|\Delta n\|^2\mathrm{d}\tau\le C_{T_e}.$$

考虑庞加莱不等式，(3.2)得证。至此证毕。

引理 3. 假设 $\phi_0\in H^1(\Omega)$，则存在常数 C_{T_e}，使得对任意的 $t\in(0,T_e)$，有

$$\|\phi\|_{L^\infty(0,\,T_e;\,H^1(\Omega))}+\|\phi\|_{L^2(0,\,T_e;\,H^3(\Omega))}\le C_{T_e}. \tag{3.4}$$

证明： 方程(1.2)左右同乘 $-\Delta\phi$，再关于 x 做积分，利用分部积分公式以及边界条件(1.4)，可得

$$\begin{aligned}&\frac{1}{2}\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\|\nabla\phi\|^2+\varepsilon^2\left(M(\phi)\nabla\Delta\phi,\nabla\Delta\phi\right)\\&=3\left(M(\phi)\phi^2\nabla\phi,\nabla\Delta\phi\right)-\left(M(\phi)\nabla\phi,\nabla\Delta\phi\right)+\left(M(\phi)\nabla\left(\alpha_c'(\phi)n\right),\nabla\Delta\phi\right).\end{aligned}$$

由假设(H2)，将右边项分成四项，我们有

$$\begin{aligned}&\frac{1}{2}\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\|\nabla\phi\|^2+\varepsilon^2\nu_2\|\nabla\Delta\phi\|^2\\&\le 3\nu_3\left|\left(\phi^2\nabla\phi,\nabla\Delta\phi\right)\right|+\nu_3\left|\left(\nabla\phi,\nabla\Delta\phi\right)\right|+\nu_3\left|\left(\alpha_c''(\phi)\nabla\phi n,\nabla\Delta\phi\right)\right|+\nu_3\left|\left(\alpha_c'(\phi)\nabla n,\nabla\Delta\phi\right)\right|\\&\le I_{1,1}+I_{1,2}+I_{1,3}+I_{1,4}.\end{aligned} \tag{3.5}$$

考虑到 $\Omega\subset\mathbb{R}^3$，由 Sobolev 嵌入定理[14]知 $H^1(\Omega)$ 嵌入到 $L^6(\Omega)$。利用 Gagliardo-Nirenberg 不等式[15]

$$\|D\phi\|_{L^6(\Omega)}\le C\left\|D^3\phi\right\|^{\frac{2}{3}}\|\phi\|^{\frac{1}{3}}+C\|\phi\|, \tag{3.6}$$

以及带 η 的 Young 不等式，引理 1 可得 $I_{1,1}$ 的估计

$$\begin{aligned}I_{1,1}&=3\nu_3\left|\left(\phi^2\nabla\phi,\nabla\Delta\phi\right)\right|\le 3\nu_3\|\phi\|_{L^6(\Omega)}^2\|\nabla\phi\|_{L^6(\Omega)}\|\nabla\Delta\phi\|\\&\le C\|\phi\|_{H^1(\Omega)}^2\|\nabla\Delta\phi\|^{\frac{2}{3}}\|\phi\|^{\frac{1}{3}}\|\nabla\Delta\phi\|+C\|\phi\|_{H^1(\Omega)}^2\|\phi\|\|\nabla\Delta\phi\|\\&\le\eta\|\nabla\Delta\phi\|^2+C_\eta\|\phi\|^2.\end{aligned} \tag{3.7}$$

类似地，不难得到 $I_{1,3}$ 的估计

$$\begin{aligned}I_{1,3}&=\nu_3\left|\left(\alpha_c''(\phi)\nabla\phi n,\nabla\Delta\phi\right)\right|\le\nu_3\nu_6\|\nabla\phi\|_{L^3(\Omega)}\|n\|_{L^6(\Omega)}\|\nabla\Delta\phi\|\\&\le C\|n\|_{H^1(\Omega)}\|\nabla\Delta\phi\|^{\frac{3}{2}}\|\phi\|^{\frac{1}{2}}+\|n\|_{H^1(\Omega)}\|\nabla\Delta\phi\|\|\phi\|\\&\le\eta\|\nabla\Delta\phi\|^2+C_\eta\|\phi\|^2,\end{aligned} \tag{3.8}$$

这里应用了 Gagliardo-Nirenberg 不等式

$$\|D\phi\|_{L^3(\Omega)}\le C\left\|D^3\phi\right\|^{\frac{1}{2}}\|\phi\|^{\frac{1}{2}}+C\|\phi\|.$$

$I_{1,2}$ 和 $I_{1,4}$ 的估计比较简单，可以直接得到

$$I_{1,2}\le\eta\|\nabla\Delta\phi\|^2+C_\eta\|\nabla\phi\|^2, \tag{3.9}$$

$$I_{1,4}\le\eta\|\nabla\Delta\phi\|^2+C_\eta. \tag{3.10}$$

结合(3.7)~(3.10)，并代入(3.5)，根据引理 1 和庞加莱不等式，有

$$\frac{1}{2}\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\|\nabla\phi\|+\varepsilon^2\nu_2\|\nabla\Delta\phi\|^2\le 4\eta\|\nabla\Delta\phi\|^2+C. \tag{3.11}$$

(3.11)关于时间 t 积分，并且选择 $\eta=\dfrac{\varepsilon^2\nu_3}{8}$，可以得到

$$\|\nabla\Delta\phi\|_{L^2(0,T_e;L^2(\Omega))}\le C_{T_e}. \tag{3.12}$$

最后根据引理 1 和庞加莱不等式，利用椭圆方程的正则性，可得(3.4)。至此，引理证毕。

结合引理 2 和引理 3，应用局部解延拓法，可以证明初边值问题(1.1)~(1.6)弱解的存在性，即定理 1 得证。

4. 一维模型解的唯一性

上一章节在先验估计的基础上证明了整体解的存在性。由于函数 $M(\phi)\in C_0^1(\mathbb{R})$ 不是常值函数，因此在这一章节我将证明一维空间域内初边值问题(1.1)~(1.6)解的唯一性，即定理 2。

定理 2 的证明：假设 (n_1,ϕ_1) 和 (n_2,ϕ_2) 为定理 1 意义下的两个解，则差 $n=n_1-n_2$ 和 $\phi=\phi_1-\phi_2$ 满足

$$n_t-Dn_{xx}+\alpha_c(\phi_1)-\alpha_c(\phi_2)=0, \tag{4.1}$$

$$\begin{aligned}&\phi_t+\varepsilon^2\left(M(\phi_1)\phi_{1xxx}-M(\phi_2)\phi_{2xxx}\right)_x-3\left(M(\phi_1)\phi_1^2\phi_{1x}-M(\phi_2)\phi_2^2\phi_{2x}\right)_x\\&+\left(M(\phi_1)\phi_{1x}-M(\phi_2)\phi_{2x}\right)_x-\left(M(\phi_1)\left(\alpha'(\phi_1)n_1\right)_x-M(\phi_2)\left(\alpha'(\phi_2)n_2\right)_x\right)_x=0,\end{aligned} \tag{4.2}$$

$$\frac{\partial n}{\partial\nu}\Big|_{\partial\Omega}=0,\qquad n(0,x)=0 \tag{4.3}$$

$$\frac{\partial}{\partial\nu}\phi_{xx}\Big|_{\partial\Omega}=\frac{\partial\phi}{\partial\nu}\Big|_{\partial\Omega}=0,\qquad \phi(0,x)=0, \tag{4.4}$$

$$n\in L^\infty\left(0,T_e;H^1(\Omega)\right)\cap L^2\left(0,T_e;H^2(\Omega)\right), \tag{4.5}$$

$$\phi\in L^\infty\left(0,T_e;H^1(\Omega)\right)\cap L^2\left(0,T_e;H^3(\Omega)\right). \tag{4.6}$$

为证 $n=\phi=0$，需要得到 n 和 ϕ 的估计，下面分成三部分进行：

(1) (4.1) 两边同乘 n，关于 x 做积分，然后根据分部积分公式可以得到

$$\frac{1}{2}\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\|n(t)\|^2+D\|n_x(t)\|^2=\int_\Omega\left(\alpha_c(\phi_2)-\alpha_c(\phi_1)\right)n\mathrm{d}x.$$

由假设(H)知，

$$\left|\alpha_c(\phi_1)-\alpha c(\phi_2)\right|=\left|\alpha_c'(\xi)(\phi_1-\phi_2)\right|\le\nu_5|\phi|,$$

其中 $\xi\in\langle\phi^{k_\nu},\phi\rangle$ 是一个函数。应用 Hölder 不等式，可得

$$\frac{1}{2}\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\|n(t)\|^2+D\|n_x(t)\|^2\le C\left(\|n(t)\|^2+\|\phi(t)\|^2\right).$$

于是，关于 t 做积分，可推得

$$\|n(t)\|^2+2D\int_0^t\|n_x(t)\|^2\mathrm{d}\tau\le\|n(0)\|^2+C\int_0^t\|n(t)\|^2\mathrm{d}\tau+C\int_0^t\|\phi(t)\|^2\mathrm{d}\tau. \tag{4.7}$$

(2) (4.1)两边同乘 $-n_{xx}$，不难得到

$$\|n_x(t)\|^2+D\int_0^t\|n_{xx}(t)\|^2\mathrm{d}\tau\le\|n_x(0)\|^2+C\int_0^t\|\phi(t)\|^2\mathrm{d}\tau. \tag{4.8}$$

(3) 在(4.2)左右两边同乘 ϕ，关于 x 做积分，利用分部积分公式可以得到

$$\begin{aligned}&\frac{1}{2}\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\|\phi(t)\|^2-\varepsilon^2\left(M(\phi_1)\phi_{1xxx}-M(\phi_2)\phi_{2xxx},\phi_x\right)\\&+3\left(M(\phi_1)\phi_1^2\phi_{1x}-M(\phi_2)\phi_2^2\phi_{2x},\phi_x\right)-\left(M(\phi_1)\phi_{1x}-M(\phi_2)\phi_{2x},\phi_x\right)\\&+\left(M(\phi_1)\left(\alpha'(\phi_1)n_1\right)_x-M(\phi_2)\left(\alpha'(\phi_2)n_2\right)_x,\phi_x\right)=0.\end{aligned}\tag{4.9}$$

由于 $M(\phi_1)\in C_0^1(\mathbb{R})$，借助分部积分公式和边界条件(4.4)，有

$$\left(M(\phi_1)\phi_{xxx},\phi_x\right)=\left(\phi_{xxx},M(\phi_1)\phi_x\right)=-\left(M(\phi_1)\phi_{xx},\phi_{xx}\right)-\left(M'(\phi_1)\phi_{1x}\phi_{xx},\phi_x\right).\tag{4.10}$$

将(4.10)代入(4.9)中，整理得

$$\begin{aligned}&\frac{1}{2}\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\|\phi(t)\|^2+\varepsilon^2M(\phi_1)\|\phi_{xx}\|^2+3\left(M(\phi_1)\phi_1^2\phi_x,\phi_x\right)\\&=-\varepsilon^2\left(M'(\phi_1)\phi_{1x}\phi_{xx},\phi_x\right)+\varepsilon^2\left(\left(M(\phi_1)-M(\phi_2)\right)\phi_{2xxx},\phi_x\right)-3\left(M(\phi_1)(\phi_1+\phi_2)\phi\phi_{2x},\phi_x\right)\\&\quad-3\left(\left(M(\phi_1)-M(\phi_2)\right)\phi_2^2\phi_{2x},\phi_x\right)+\left(M(\phi_1)\phi_x,\phi_x\right)+\left(\left(M(\phi_1)-M(\phi_2)\right)\phi_{2x},\phi_x\right)\\&\quad-\left(M(\phi_1)\left(\alpha'(\phi_1)n_1\right)_x-M(\phi_2)\left(\alpha'(\phi_2)n_2\right)_x,\phi_x\right).\end{aligned}\tag{4.11}$$

于是，(4.11)式关于 t 做积分，并将右边项分成以下几部分进行估计

$$\begin{aligned}&\|\phi(t)\|^2+2\varepsilon^2\nu_2\int_0^t\|\phi_{xx}(\tau)\|^2\mathrm{d}\tau+6\left(M(\phi_1)\phi_1^2,\phi_x^2\right)_{Q_t}\\&=\|\phi(0)\|^2-2\varepsilon^2\left(M'(\phi_1)\phi_{1x}\phi_{xx},\phi_x\right)_{Q_t}+2\varepsilon^2\left(\left(M(\phi_1)-M(\phi_2)\right)\phi_{2xxx},\phi_x\right)_{Q_t}\\&\quad-6\left(M(\phi_1)(\phi_1+\phi_2)\phi\phi_{2x},\phi_x\right)_{Q_t}-6\left(\left(M(\phi_1)-M(\phi_2)\right)\phi_2^2\phi_{2x},\phi_x\right)_{Q_t}\\&\quad+2\left(M(\phi_1)\phi_x,\phi_x\right)_{Q_t}+2\left(\left(M(\phi_1)-M(\phi_2)\right)\phi_{2x},\phi_x\right)_{Q_t}\\&\quad-2\left(M(\phi_1)\alpha''(\phi_1)\phi_{1x}n,\phi_x\right)_{Q_t}-2\left(M(\phi_1)\alpha''(\phi_{1x})\phi n_2,\phi_x\right)_{Q_t}\\&\quad-2\left(M(\phi_1)\left(\alpha''(\phi_1)-\alpha''(\phi_2)\right)\phi_{2x}n_2,\phi_x\right)_{Q_t}-2\left(\left(M(\phi_1)-M(\phi_2)\right)\alpha''(\phi_2)\phi_{2x}n_2,\phi_x\right)_{Q_t}\\&\quad-2\left(M(\phi_1)\alpha'(\phi_1)n_x,\phi_x\right)_{Q_t}-2\left(M(\phi_1)\left(\alpha'(\phi_1)-\alpha'(\phi_2)\right)n_{2x},\phi_x\right)_{Q_t}\\&\quad-2\left(\left(M(\phi_1)-M(\phi_2)\right)\alpha'(\phi_2)n_{2x},\phi_x\right)_{Q_t}\\&=\|\phi_0\|^2+\sum_{i=1}^{13}I_{2,i}.\end{aligned}\tag{4.12}$$

考虑 $\Omega\subset\mathbb{R}$，则有 Gagliardo-Nirenberg 不等式

$$\|D\phi\|_{L^\infty(\Omega)}\le C\left\|D^2\phi\right\|^{\frac{3}{4}}\|\phi\|^{\frac{1}{4}}+C\|\phi\|,\tag{4.13}$$

结合假设(H2)以及带 η 的 Young 不等式，可以推导出 $I_{2,1}$ 的估计

$$\begin{aligned}\left|I_{2,1}\right|&=2\varepsilon^2\left|\left(M_c'(\phi_1)\phi_{1x}\phi_{xx},\phi_x\right)_{Q_t}\right|\\&\le2\varepsilon^2\nu_4\int_0^t\|\phi_x\|_{L^\infty(\Omega)}\|\phi_{1x}\|\|\phi_{xx}\|\mathrm{d}\tau\\&\le C\|\phi_{1x}\|_{L^\infty(0,t;L^2(\Omega))}\int_0^t\left(\|\phi_{xx}\|^{\frac{7}{4}}\|\phi\|^{\frac{1}{4}}+\|\phi_{xx}\|\|\phi\|\right)\mathrm{d}\tau\\&\le\eta\int_0^t\|\phi_{xx}(\tau)\|^2\mathrm{d}\tau+C_\eta\int_0^t\|\phi(\tau)\|^2\mathrm{d}\tau.\end{aligned}\tag{4.14}$$

由假设(H)和积分中值定理，有

$$\left|M(\phi_1)-M(\phi_2)\right|=\left|M'(\xi)(\phi_1-\phi_2)\right|\le\nu_4|\phi|,$$

其中 $\xi\in\left\langle\phi^{k_\nu},\phi\right\rangle$ 是一个函数。于是借助插值不等式(4.13)，带 η 的 Young 不等式以及一般形式的 Hölder 不等式，再利用(4.6)，可得

$$\begin{aligned}
\left|I_{2,2}\right|&=2\varepsilon^2\left|\left(\left(M(\phi_1)-M(\phi_2)\right)\phi_{2xxx},\phi_x\right)_{Q_t}\right|\le 2\varepsilon^2\nu_4\int_0^t\|\phi\|\ \|\phi_{2xxx}\|\|\phi_x\|_{L^\infty(\Omega)}\mathrm{d}\tau\\
&\le 2\varepsilon^2\nu_4\int_0^t\left(C_1\|\phi_{xx}\|^{\frac34}\|\phi\|^{\frac54}+C_2\|\phi\|^2\right)\|\phi_{2xxx}\|\mathrm{d}\tau\\
&\le C\|\phi_{2xxx}\|_{L^2(0,\,t;\,L^2(\Omega))}\left(\left(\int_0^t\|\phi_{xx}\|^{\frac32}\|\phi\|^{\frac52}\mathrm{d}\tau\right)^{\frac12}+\left(\int_0^t\|\phi\|^4\mathrm{d}\tau\right)^{\frac12}\right)\\
&\le C\left(\int_0^t\|\phi_{xx}\|^2\mathrm{d}\tau\right)^{\frac38}\left(\int_0^t\|\phi\|^{10}\mathrm{d}\tau\right)^{\frac18}+C\left(\int_0^t\|\phi\|^4\mathrm{d}\tau\right)^{\frac12}\\
&\le\eta\int_0^t\left\|\phi_{xx}(\tau)\right\|^2\mathrm{d}\tau+C_\eta\left(\int_0^t\left\|\phi(\tau)\right\|^{10}\mathrm{d}\tau\right)^{\frac15}+C\|\phi\|_{L^\infty(0,\,t;\,L^2(\Omega))}\left(\int_0^t\|\phi\|^2\mathrm{d}\tau\right)^{\frac12}\\
&\le\eta\int_0^t\left\|\phi_{xx}(\tau)\right\|^2\mathrm{d}\tau+C_\eta\left\|\phi(\tau)\right\|^{\frac85}_{L^\infty(0,\,t;\,L^2(\Omega))}\left(\int_0^t\left\|\phi(\tau)\right\|^2\mathrm{d}\tau\right)^{\frac15}+\hat\eta\left\|\phi(\tau)\right\|^2_{L^\infty(0,\,t;\,L^2(\Omega))}\\
&\quad+C_{\hat\eta}\int_0^t\left\|\phi(\tau)\right\|^2\mathrm{d}\tau\\
&\le\eta\int_0^t\left\|\phi_{xx}(\tau)\right\|^2\mathrm{d}\tau+\bar\eta\left\|\phi(\tau)\right\|^2_{L^\infty(0,\,t;\,L^2(\Omega))}+C_{\eta,\bar\eta}\int_0^t\left\|\phi(\tau)\right\|^2\mathrm{d}\tau.
\end{aligned}\tag{4.15}$$

依据 Sobolev 嵌入定理，我们发现 $H^1(\Omega)$ 嵌入到 $L^\infty(\Omega)$。因此，借助插值不等式(4.13)和带 η 的 Young 不等式，可以得到

$$\begin{aligned}
\left|I_{2,3}\right|&=6\left|\left(M(\phi_1)(\phi_1+\phi_2)\phi\phi_{2x},\phi_x\right)_{Q_t}\right|\\
&\le 6\nu_3\|\phi_1+\phi_2\|_{L^\infty(0,\,t;\,L^\infty(\Omega))}\int_0^t\|\phi\|\|\phi_{2x}\|\|\phi_x\|_{L^\infty(\Omega)}\mathrm{d}\tau\\
&\le C\|\phi_{2x}\|_{L^\infty(0,\,t;\,L^2(\Omega))}\int_0^t\left(C_1\|\phi_{xx}\|^{\frac34}\|\phi\|^{\frac54}+C_2\|\phi\|^2\right)\mathrm{d}\tau\\
&\le\eta\int_0^t\left\|\phi_{xx}(\tau)\right\|^2\mathrm{d}\tau+C_\eta\int_0^t\left\|\phi(\tau)\right\|^2\mathrm{d}\tau.
\end{aligned}\tag{4.16}$$

考虑假设(H)，插值不等式(4.13)以及一些基本不等式，有

$$\begin{aligned}
\left|I_{2,7}\right|&=2\left|\left(M(\phi_1)\alpha''(\phi_{1x})\phi_1 n,\phi_x\right)_{Q_t}\right|\\
&\le\nu_3\nu_6\int_0^t\|\phi_x\|_{L^\infty(\Omega)}\|\phi_{1x}\|\|n\|\mathrm{d}\tau\\
&\le C\|\phi_{1x}\|_{L^\infty(0,t;L^2(\Omega))}\int_0^t\left(\|\phi_{xx}\|^{\frac34}\|\phi\|^{\frac14}\|n\|+\|n\|\|\phi\|\right)\mathrm{d}\tau\\
&\le\int_0^t\left(\eta\|\phi_{xx}\|^2+C_\eta\|\phi\|^{\frac25}\|n\|^{\frac85}\right)\mathrm{d}\tau+C\int_0^t\left(\|n\|^2+\|\phi\|^2\right)\mathrm{d}\tau\\
&\le\eta\int_0^t\|\phi_{xx}\|^2\mathrm{d}\tau+\eta\int_0^t\|\phi\|^2\mathrm{d}\tau+C_\eta\int_0^t\|n\|^2\mathrm{d}\tau+C\int_0^t\left(\|n\|^2+\|\phi\|^2\right)\mathrm{d}\tau\\
&\le\eta\int_0^t\left\|\phi_{xx}(\tau)\right\|^2\mathrm{d}\tau+C\int_0^t\left\|n(\tau)\right\|^2\mathrm{d}\tau+C\int_0^t\left\|\phi(\tau)\right\|^2\mathrm{d}\tau.
\end{aligned}\tag{4.17}$$

类似地，不难得到 $I_{2,i}\left(i=4,5,6,8,9,10,12,13\right)$ 的估计

$$\left|I_{2,i}\right|\le\eta\int_0^t\left\|\phi_{xx}\left(\tau\right)\right\|^2\mathrm{d}\tau+C_\eta\int_0^t\left\|\phi\left(\tau\right)\right\|^2\mathrm{d}\tau,\tag{4.18}$$

以及

$$\left|I_{2,11}\right|\le\eta\int_0^t\left\|\phi_{xx}\left(\tau\right)\right\|^2\mathrm{d}\tau+C_\eta\int_0^t\left\|\phi\left(\tau\right)\right\|^2\mathrm{d}\tau+C_\eta\int_0^t\left\|n_x\left(\tau\right)\right\|^2\mathrm{d}\tau.\tag{4.19}$$

现在，结合(4.14)-(4.19)，选择 $\overline{\eta}=\dfrac{1}{2}$ 和 $\eta=\dfrac{\varepsilon^2\nu_2}{13}$ 代入(4.12)，可得

$$\left\|\phi\left(t\right)\right\|^2\le2\left\|\phi\left(0\right)\right\|^2+C\int_0^t\left\|n\left(\tau\right)\right\|^2\mathrm{d}\tau+C\int_0^t\left\|\phi\left(\tau\right)\right\|^2\mathrm{d}\tau+C\int_0^t\left\|n_x\left(\tau\right)\right\|^2\mathrm{d}\tau.\tag{4.20}$$

最后，(4.7)，(4.8)与(4.20)三式相加，对任意的 $t\in\left(0,T_e\right)$，有

$$\begin{aligned}\left\|n\left(t\right)\right\|^2+\left\|n_x\left(t\right)\right\|^2+\left\|\phi\left(t\right)\right\|^2&\le\left\|n\left(0\right)\right\|^2+\left\|n_x\left(0\right)\right\|^2+2\left\|\phi\left(0\right)\right\|^2\\&\quad+C\int_0^t\left(\left\|n\left(\tau\right)\right\|^2+\left\|n_x\left(\tau\right)\right\|^2\mathrm{d}\tau+\left\|\phi\left(\tau\right)\right\|^2\right)\mathrm{d}\tau.\end{aligned}\tag{4.21}$$

根据初始条件(4.3)与(4.4)，利用积分形式的 Gronwall 不等式[14]，发现 $n=\phi=0$ 在 Q_{T_e} 中几乎处处成立。到此证毕。

5. 稳态解的存在性

下面考虑问题(1.1)~(1.6)的稳态问题。稳态解 $\left(\overline{n},\overline{\phi}\right)$ 满足

$$D\Delta\overline{n}-\alpha_c\left(\overline{\phi}\right)=0,\tag{5.1}$$

$$\nabla\cdot\left(M\left(\overline{\phi}\right)\nabla\left(-\varepsilon^2\Delta\overline{\phi}+\overline{\phi}^3-\overline{\phi}+\alpha_c'\left(\overline{\phi}\right)\overline{n}\right)\right)=0,\tag{5.2}$$

其中 $x\in\Omega$，同时满足边界条件

$$\left.\frac{\partial\overline{n}}{\partial\nu}\right|_{\partial\Omega}=0,\tag{5.3}$$

$$\left.\frac{\partial\overline{\phi}}{\partial\nu}\right|_{\partial\Omega}=\left.\frac{\partial}{\partial\nu}\Delta\overline{\phi}\right|_{\partial\Omega}=0.\tag{5.4}$$

现在给出稳态问题(5.1)~(5.4)弱解的定义和主要结论。

定义 2. 称函数 $\left(\overline{n},\overline{\phi}\right)$ 为问题(5.1)~(5.4)的弱解，并且满足

$$\overline{n}\in H^1\left(\Omega\right),\quad\overline{\phi}\in H^3\left(\Omega\right)\cap H_\Gamma^2,$$

如果对任意的测试函数 $u\in C^\infty\left(\Omega\right)$，满足

$$D\left(\nabla\overline{n},\nabla u\right)+\left(\alpha_c\left(\overline{\phi}\right),u\right)=0,\tag{5.5}$$

$$\left(M\left(\overline{\phi}\right)\nabla\left(-\varepsilon^2\Delta\overline{\phi}+\overline{\phi}^3-\overline{\phi}+\alpha_c'\left(\overline{\phi}\right)\overline{n}\right),\nabla u\right)=0.\tag{5.6}$$

定理 3. 在定义 2 的意义下，稳态问题(5.1)~(5.4)存在弱解 $\left(\overline{n},\overline{\phi}\right)$，并且解满足

$$\overline{n}\in H^1\left(\Omega\right),\quad\overline{\phi}\in H^3\left(\Omega\right).\tag{5.7}$$

首先，对稳态问题(5.1)~(5.4)进行处理。对(1.1)关于 x 做积分，利用分部积分公式和边界条件(1.3)，可得

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\int_{\Omega} n\mathrm{d}x = \int_{\Omega} n_t \mathrm{d}x = -\int_{\Omega} \alpha_c(\phi)\mathrm{d}x.$$

对上式关于 t 在 $(0, T_e)$ 上做积分，并令 $T_e \to \infty$，有

$$\int_{\Omega} n_{\infty}\mathrm{d}x = \int_{\Omega} n_0 \mathrm{d}x - \int_0^{\infty}\int_{\Omega} \alpha_c(\phi)\mathrm{d}x\mathrm{d}\tau.$$

这里 $n_{\infty} = n(\infty, x)$。假设 $\int_{\Omega} n_{\infty}\mathrm{d}x$ 存在，则 $\int_0^{\infty}\int_{\Omega} \alpha_c(\phi)\mathrm{d}x\mathrm{d}\tau$ 存在。由于 $\alpha_c(\phi) \geq 0$，则 $\alpha_c(\bar{\phi}) = 0$。

于是，方程组(5.1)~(5.2)改写为两个解耦的椭圆型方程，分别为 Laplace 方程

$$\Delta\bar{n} = 0, \quad x \in \Omega, \tag{5.8}$$

和四阶非线性方程

$$\nabla \cdot \left(M(\bar{\phi})\nabla\left(-\varepsilon^2\Delta\bar{\phi} + \bar{\phi}^3 - \bar{\phi}\right)\right) = 0, \quad x \in \Omega. \tag{5.9}$$

接下来化简方程(5.9)，对其关于 x 做积分，再考虑其边界条件以及假设中 $M(\phi) > 0$，可以将其化简为半线性方程

$$-\varepsilon^2\Delta\bar{\phi} = -\bar{\phi}^3 + \bar{\phi} + \bar{C}, \quad x \in \Omega, \tag{5.10}$$

这里 $\bar{C}$ 为一常数。

引理 4. 方程

$$\begin{cases} \Delta\bar{n} = 0, & x \in \Omega, \\ \dfrac{\partial n}{\partial \nu}\Big|_{\partial\Omega} = 0. \end{cases}$$

且满足 $n \in H^1(\Omega)$。

由于方程为 Neumann 条件下的 Laplace 方程[16]，证明省略。

引理 5. 方程

$$\begin{cases} \Delta\bar{\phi} = \bar{\phi}^3 - \bar{\phi} + \bar{C}, & x \in \Omega, \\ \dfrac{\partial\bar{\phi}}{\partial \nu}\Big|_{\partial\Omega} = 0. \end{cases} \tag{5.11}$$

存在弱解 $\bar{\phi}$，并且满足 $\bar{\phi} \in H^1(\Omega)$。

方程为 Neumann 条件下二阶半线性椭圆型方程[17]，故证明省略。

引理 6. 方程

$$\begin{cases} \nabla \cdot \left(M(\bar{\phi})\nabla\left(-\varepsilon^2\Delta\bar{\phi} + \bar{\phi}^3 - \bar{\phi}\right)\right) = 0, & x \in \Omega, \\ \dfrac{\partial\bar{\phi}}{\partial \nu}\Big|_{\partial\Omega} = \dfrac{\partial}{\partial \nu}\Delta\bar{\phi}\Big|_{\partial\Omega} = 0. \end{cases} \tag{5.12}$$

存在弱解 $\bar{\phi}$，并且满足 $\bar{\phi} \in H^3(\Omega)$。

证明：由化简过程知，方程(5.11)与方程(5.12)有相同的弱解 $\bar{\phi}$，下证 $\bar{\phi} \in H^3(\Omega)$。方程(5.12)第一式左右同乘 $\Delta\bar{\phi}$，再关于 x 做积分，利用分部积分公式以及边界条件，不难得到

$$\begin{aligned} \varepsilon^2\nu_2\left\|\nabla\Delta\bar{\phi}\right\|^2 &\leq 3\nu_3\left|\left(\phi^2\nabla\bar{\phi}, \nabla\Delta\bar{\phi}\right)\right| + \nu_3\left|\left(\nabla\bar{\phi}, \nabla\Delta\bar{\phi}\right)\right| \\ &\leq I_{3,1} + I_{3,2}. \end{aligned} \tag{5.13}$$

利用插值不等式(3.6)不等式，带 η 的 Young 不等式以及引理 5，可得 $I_{3,1}$ 的估计

$$\begin{aligned} I_{3,1} &\le 3\nu_3 \|\bar{\phi}\|_{L^6(\Omega)}^2 \|\nabla\bar{\phi}\|_{L^6(\Omega)} \|\nabla\Delta\bar{\phi}\| \\ &\le C\|\bar{\phi}\|_{H^1(\Omega)}^2 \|\nabla\Delta\bar{\phi}\|^{\frac{5}{3}} \|\bar{\phi}\|^{\frac{1}{3}} + C\|\bar{\phi}\|_{H^1(\Omega)}^2 \|\bar{\phi}\| \|\nabla\Delta\bar{\phi}\| \\ &\le \eta\|\nabla\Delta\bar{\phi}\|^2 + C. \end{aligned} \tag{5.14}$$

类似地，不难得到

$$I_{3,2} \le \eta\|\nabla\Delta\bar{\phi}\|^2 + C. \tag{5.15}$$

结合(5.14)~(5.15)，并选择 $\eta = \frac{\varepsilon^2\nu_2}{4}$ 代入(5.13)，有

$$\|\nabla\Delta\bar{\phi}\| \le C. \tag{5.16}$$

至此证毕。

最后，结合引理 4~引理 6，定理 3 得证。

参考文献

[1] Araujo, R.P. and Mcelwain, D.L. (2004) A History of the Study of Solid Tumour Growth: The Contribution of Mathematical Modelling. *Bulletin of Mathematical Biology*, **66**, Article No. 1039. https://doi.org/10.1016/j.bulm.2003.11.002

[2] Nagy, J. (2005) The Ecology and Evolutionary Biology of Cancer: A Review of Mathematical Models of Necrosis and Tumor Cell Diversity. *Mathematical Biosciences and Engineering*, **2**, 381-418. https://doi.org/10.3934/mbe.2005.2.381

[3] Bulent Biner, S. (2017) Programming Phase-Field Modeling. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-41196-5

[4] Faghihi, D., Feng, X., Lima, E.A., Tinsley Oden, J. and Edward Yankeelov, T. (2020) A Coupled Mass Transport and Deformation Theory of Multi-Constituent Tumor Growth. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, **139**, Article ID: 103936. https://doi.org/10.1016/j.jmps.2020.103936

[5] Frigeri, S., Grasselli, M. and Rocca, E. (2015) On a Diffuse Interface Model of Tumor Growth. *Journal of Applied Mathematics*, **26**, 215-243. https://doi.org/10.1017/S0956792514000436

[6] Garcke, H. and Lam, K.F. (2017) Well-Posedness of a Cahn-Hilliard System Modelling Tumour Growth with Chemotaxis and Active Transport. *European Journal Applied Mathematics*, **28**, 284-316. https://doi.org/10.1017/S0956792516000292

[7] Colli, P., Gilardi, G., Rocca, E. and Sprekels, J. (2015) Vanishing Viscosities and Error Estimate for a Cahn-Hilliard Type with Mixed Data Phase Field System Related to Tumor Growth. *Nonlinear Analysis*: *Real World Applications*, **26**, 93-108. https://doi.org/10.1016/j.nonrwa.2015.05.002

[8] Kurima, S. (2019) Asymptotic Analysis for Cahn-Hilliard Type Phase-Field Systems Related to Tumor Growth in the General Domains. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, **42**, 2431-2454. https://doi.org/10.1002/mma.5520

[9] Colli, P., Gilardi, G., Marinoschi, G. and Rocca, E. (2019) Sliding Mode Control for a Phase Field System Related to Tumor Growth. *Applied Mathematics and Optimization*, **79**, 647-670. https://doi.org/10.1007/s00245-017-9451-z

[10] Jiang, J., Wu, H. and Zheng, S. (2015) Well-Posedness and Long-Time Behavior of a Non-Autonomous Cahn-Hilliard-Darcy System with Mass Source Modeling Tumor Growth. *Journal of Differential Equations*, **259**, 3032-3077. https://doi.org/10.1016/j.jde.2015.04.009

[11] Lowenbrug, J., Titi, E. and Zhao, K. (2013) Analysis of a Mixture Model of Tumor Growth. *Journal of Applied Mathematics*, **24**, 691-734. https://doi.org/10.1017/S0956792513000144

[12] Colli, P., Frigeri, S. and Grasselli, M. (2012) Global Existence of Weak Solution to a Nonlocal Cahn-Hilliard-Navier-Stokes System. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, **386**, 428-444. https://doi.org/10.1016/j.jmaa.2011.08.008

[13] Silva, S. (2009) Phase-Field Models for Tumor Growth in the Avascular Phase. Master's Thesis, University of Coimbra, Portugal.

[14] Evans, L.C. (2010) Partial Differential Equation. 2nd Edition, Wadsworth and Brooks/Cole Mathematics.

[15] Nirenberg, L. (1959) On Elliptic Partial Differential Equations. *Annali della Scuola Normale Superiore di Pisa-Classe di Scienze*, **13**, 115-162.

[16] Gilbarg, D., Trudinger, N.S. and Trudinger, N.S. (2001) Elliptic Partial Differential Equations of Second Order. Springer, Berlin. https://doi.org/10.1007/978-3-642-61798-0

[17] Badiale, E.M. (2011) Semilinear Elliptic Equations for Beginners. Springer, London. https://doi.org/10.1007/978-0-85729-227-8