第 60 卷　第 6 期　　中山大学学报（自然科学版）　　Vol. 60　No. 6
2021 年　11 月　　ACTA　SCIENTIARUM　NATURALIUM　UNIVERSITATIS　SUNYATSENI　　Nov.　2021

DOI:10. 13471/j. cnki. acta. snus. 2021A006

具有Robin自由边界的坏死核双曲型肿瘤生长模型的定性分析*

胡蝶[1]，卫雪梅[1]，冯兆永[2]，刘成霞[3]

1. 广东工业大学数学与统计学院,广东 广州 510520
2. 中山大学数学学院,广东 广州 510275
3. 南方医科大学口腔医院,广东 广州 510280

摘　要：研究了一个具有坏死核的双曲型肿瘤生长的Robin自由边界问题。该模型包含了一个描述营养物浓度变化的椭圆型方程，一个描述肿瘤半径的常微分方程和三个分别描述增殖细胞，休眠细胞和死亡细胞演化的一阶非线性双曲偏微分方程。通过特征线方法和Banach不动点定理证明了该模型整体解的存在唯一性。同时证明了当$K_R = 0$时，$\lim_{t\to+\infty} R(t) = +\infty$.

关键词：肿瘤生长；坏死核；自由边界问题；整体解

中图分类号：O175　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0529 -6579（2021）06 -0150 -11

Qualitative analysis of necrotic hyperbolic tumor growth model with Robin free boundary

HU Die[1], *WEI Xuemei*[1], *FENG Zhaoyong*[2], *LIU Chengxia*[3]

1. *School of Mathematics and Statistics, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510520, China*
2. *School of Mathematics, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China*
3. *Stomatological Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China*

Abstract: The necrotic hyperbolic tumor growth model with Robin free boundary is studied. The model contains an elliptic equation describing the diffusion of nutrient in the tumor, an ordinary differential equation describing tumor radius, and three nonlinear first-order hyperbolic partial differential equations describing the evolution of proliferating cells, quiescent cells and dead cells, respectively. By applying the characteristic theory of hyperbolic equations and the Banach fixed point theorem, the existence and uniqueness of the global solution of the model are proved. It is proven that $\lim_{t\to+\infty} R(t) = +\infty$ in the case $K_R = 0$.

Key words: tumor growth; necrotic core; free boundary problem; global solution

* **收稿日期：**2021 - 01 - 16　　**录用日期：**2021 - 04 - 24　　**网络首发日期：**2021 - 09 - 27
基金项目：国家自然科学基金(11101095)；广东省基础与应用基础研究基金(2020A1515011148)；广东省高校特色创新类项目(2016KTSCX028)；广东省高层次人才项目(2014011)；研究生教育创新项目(2014QTLXXM17)
作者简介：胡蝶（1997年生），女；**研究方向：**偏微分方程；E-mail：1483358628@qq. com
通信作者：卫雪梅（1972年生），女；**研究方向：**偏微分方程；E-mail：wxm_gdut@163. com
冯兆永（1977年生），男；**研究方向：**偏微分方程；E-mail：fzhaoy@mail. sysu. edu. cn
（卫雪梅、冯兆永为共同通信作者）

本文研究了具有坏死核肿瘤生长模型的Robin自由边界问题。在文献[1-2]中，Byrne和Chaplain提出的关于肿瘤生长的自由边界问题已被广泛研究。肿瘤生长的偏微分模型主要分三类：一是只含反应扩散方程的Byrne-Chaplain型肿瘤模型，二是含有反应扩散方程和守恒律方程的King-Ward型肿瘤模型，三是含有反应扩散方程、守恒律方程和Stokes方程的流体型肿瘤模型(由Franks等提出)。崔尚斌[3]介绍了肿瘤生长自由边界问题的研究内容和进展状况。在文献[4-13]中讨论了肿瘤生长细胞在Dirichlet边界条件下解的适定性和解的性质，其中文献[12-13]讨论了带有坏死核的肿瘤生长细胞在Dirichlet边界条件下解的适定性。

2015年，文献[14]讨论了带有Robin边界条件的Byrne-Chaplain型肿瘤生长模型的自由边界问题，得到了解的适定性和解的渐近性态。关于Robin自由边界问题的定性分析在文献[15-20]已获得了相应的结果，其中文献[18-20]中研究了带有坏死核的肿瘤生长细胞在Robin边界条件下的定性分析。

事实上，肿瘤生长主要包括两个阶段。假设C_D(正常数)表示坏死阈值：当$C > C_D$时，营养足够使肿瘤存活；当$0 \leqslant C \leqslant C_D$时，营养不足以使肿瘤细胞存活，所有细胞将死亡[2]。本文在文献[6]的基础上考虑营养物浓度C带坏死核的线性椭圆方程的Robin自由边界问题。具体模型如下

$$\begin{cases}\nabla^2 C - \lambda C H\left(C - C_D\right) = 0, \ |\boldsymbol{x}| < R(t), \quad t > 0, \\ \dfrac{\partial C}{\partial r}(0,t) = 0, \quad \dfrac{\partial C}{\partial r} + \alpha\left(C - \bar{C}\right) = 0, \ |\boldsymbol{x}| = R(t), \quad t > 0, \\ \dfrac{\partial P}{\partial t} + \operatorname{div}(P\boldsymbol{v}) = \left[\bar{K}_B(C) - \bar{K}_Q(C) - \bar{K}_A(C)\right]P + \bar{K}_P(C)Q, \quad |\boldsymbol{x}| < R(t), \ t > 0, \\ \dfrac{\partial Q}{\partial t} + \operatorname{div}(Q\boldsymbol{v}) = \bar{K}_Q(C)P - \left[\bar{K}_P(C) + \bar{K}_D(C)\right]Q, \quad |\boldsymbol{x}| < R(t), \ t > 0, \\ \dfrac{\partial D}{\partial t} + \operatorname{div}(D\boldsymbol{v}) = \bar{K}_A(C)P + \bar{K}_D(C)Q - \bar{K}_R D, \quad |\boldsymbol{x}| < R(t), \ t > 0, \\ P + Q + D = N, \quad |\boldsymbol{x}| > R(t), \ t > 0, \\ \boldsymbol{v} = \nabla\pi, \quad |\boldsymbol{x}| < R(t), \ t > 0, \\ \pi = \theta\kappa, \quad |\boldsymbol{x}| = R(t), \ t > 0, \\ \dfrac{\mathrm{d}R}{\mathrm{d}t} = \dfrac{\boldsymbol{x}}{|\boldsymbol{x}|}\cdot\boldsymbol{v}, \quad |\boldsymbol{x}| = R(t), \ t > 0, \\ C = C_0, \quad |\boldsymbol{x}| \leqslant R_0, \ t = 0, \\ P = P_0, \ Q = Q_0, \ D = D_0, \quad |\boldsymbol{x}| \leqslant R_0, \ t = 0, \\ R = R_0, \quad t = 0,\end{cases} \tag{1}$$

其中$|\boldsymbol{x}| \leqslant R(t)\left(\boldsymbol{x} \in \mathbf{R}^3\right)$表示肿瘤在时刻$t$所占的空间区域(即肿瘤呈球状且$R(t)$为时刻$t$的肿瘤半径)。$\rho(t)$为时刻$t$的肿瘤坏死核半径，$H(\cdot)$为Heaviside函数，$P, Q$和$D$分别代表增殖细胞、休眠细胞和死亡细胞的密度，$N$(正常数)代表这三类细胞混合体的密度，$\boldsymbol{v}$代表肿瘤细胞的运动速度，$\bar{K}_B(C), \bar{K}_P(C), \bar{K}_Q(C)$分别表示增殖细胞的繁殖速率，休眠细胞变为增殖细胞的转换速率和增殖细胞变为休眠细胞的转换速率，$\bar{K}_A(C)$和$\bar{K}_D(C)$分别表示增殖细胞和休眠细胞的死亡速率，K_R是与C无关的正常数，表示死亡细胞的消解速率，其中$\bar{K}_B(C), \bar{K}_Q(C)$随着$C$的增大而增大，$\bar{K}_A(C), \bar{K}_P(C), \bar{K}_D(C)$随着$C$的增大而减小。另外，由于增殖率大于凋亡率，所以$\bar{K}_B(C) > \bar{K}_A(C)$. θ为肿瘤表面的压力即表面张力，κ表示肿瘤表面的平均曲率，C_0, P_0, Q_0, D_0, R_0为初始值。

在本文中，考虑径向对称情况，令$\boldsymbol{v} = \dfrac{\boldsymbol{x}}{|\boldsymbol{x}|}\bar{u}$, $r = |\boldsymbol{x}|$, 对模型进行无量纲化，因为$P + Q + D = N$, 令$\bar{p} = \dfrac{P}{N}$, $\bar{q} = \dfrac{Q}{N}$, $c = \dfrac{C}{\bar{C}}$, $c_D = \dfrac{C_D}{\bar{C}}$, 得到如下等价的方程组

$$\frac{1}{r^2}\frac{\partial}{\partial r}\left(r^2\frac{\partial c}{\partial r}\right) = \lambda c H\left(c - c_D\right), \quad 0 < r < R(t), \ t > 0, \tag{2}$$

$$\frac{\partial c}{\partial r}(0,t) = 0, \quad r = 0, \ t > 0, \tag{3}$$

$$\frac{\partial c}{\partial r}+\alpha(c-1)=0,\quad r=R(t),\ t>0, \tag{4}$$

$$\frac{\partial \bar{p}}{\partial t}+\bar{u}\frac{\partial \bar{p}}{\partial r}=\left[K_B(c)-K_Q(c)-K_A(c)\right]\bar{p}+K_P(c)\bar{q}-\left[\left(K_B(c)+K_R\right)\bar{p}+K_R\bar{q}-K_R\right]\bar{p},\quad 0\leqslant r\leqslant R(t),\ t>0, \tag{5}$$

$$\frac{\partial \bar{q}}{\partial t}+\bar{u}\frac{\partial \bar{q}}{\partial r}=K_Q(c)\bar{p}-\left[K_P(c)+K_D(c)\right]\bar{q}-\left[\left(K_B(c)+K_R\right)\bar{p}+K_R\bar{q}-K_R\right]\bar{q},\quad 0\leqslant r\leqslant R(t),\ t>0, \tag{6}$$

$$\frac{1}{r^2}\frac{\partial}{\partial r}\left(r^2\bar{u}\right)=\left(K_B(c)+K_R\right)\bar{p}+K_R\bar{q}-K_R,\quad 0<r\leqslant R(t),\ t>0, \tag{7}$$

$$\bar{u}(0,t)=0,\quad t>0, \tag{8}$$

$$\frac{\mathrm{d}R(t)}{\mathrm{d}t}=\bar{u}\left(R(t),t\right),\quad t>0, \tag{9}$$

$$c(r,0)=c_0(r),\ \bar{p}(r,0)=\bar{p}_0(r),\ \bar{q}(r,0)=\bar{q}_0(r),\quad 0\leqslant r\leqslant R_0, \tag{10}$$

$$R(0)=R_0, \tag{11}$$

其中$K_i(c)=\bar{K}_i\left(\bar{C}c\right),(i=A,B,D,P,Q)$.

本文的主要结果如下：

定理1 当$0\leqslant r\leqslant R(t),0\leqslant t<\infty$时，方程组(2)～(11)有唯一解，并且具有以下性质

$$\bar{p}(r,t)\geqslant 0,\ \bar{q}(r,t)\geqslant 0,\ \bar{p}(r,t)+\bar{q}(r,t)\leqslant 1,$$

$$R_0\exp\left(-\frac{1}{3}K_Rt\right)\leqslant R(t)\leqslant R_0\exp\left(\frac{1}{3}K_B(1)t\right),$$

$$-\frac{1}{3}K_R\leqslant\frac{\dot{R}(t)}{R(t)}\leqslant\frac{1}{3}K_B(1). \tag{12}$$

定理2 假设$K_R=0$且

$$\alpha(r,0)\neq 0,p_r(r,0)\geqslant 0,d_r(r,0)\leqslant 0,\ 0\leqslant r\leqslant R(t), \tag{13}$$

$$K_D(c)\geqslant K_A(c),\ 0\leqslant c\leqslant 1, \tag{14}$$

成立，则有

$$\lim_{t\to+\infty}R(t)=+\infty. \tag{15}$$

1 解的存在唯一性

根据文献[2]，假设c和$\frac{\partial c}{\partial r}$在$r=\rho$上连续，即

$$\frac{\partial c}{\partial r}\left(\rho(t)-0,t\right)=\frac{\partial c}{\partial r}\left(\rho(t)+0,t\right),\ t>0, \tag{16}$$

$$c\left(\rho(t)-0,t\right)=c\left(\rho(t)+0,t\right)=c_D,\ t>0. \tag{17}$$

由式(2)～(3)和式(16)～(17)得

$$c(r,t)=\begin{cases}c_D, & 0\leqslant r\leqslant\rho,\\ \dfrac{c_D}{\sqrt{\lambda}\,r}\left[\sinh\left(\sqrt{\lambda}\,(r-\rho)\right)+\sqrt{\lambda}\,\rho\cosh\left(\sqrt{\lambda}\,(r-\rho)\right)\right], & \rho\leqslant r\leqslant R(t).\end{cases} \tag{18}$$

由式(4)和式(18)可得

$$c_D=\frac{\sqrt{\lambda}\,\alpha R}{\alpha+g(R,\rho)}\cdot\frac{1}{\sinh\left(\sqrt{\lambda}\,(r-\rho)\right)+\sqrt{\lambda}\,\rho\cosh\left(\sqrt{\lambda}\,(r-\rho)\right)}, \tag{19}$$

其中

$$g(R,\rho)=\frac{\sqrt{\lambda}\,(R-\rho)\cosh\left(\sqrt{\lambda}\,(R-\rho)\right)+(\lambda R\rho-1)\sinh\left(\sqrt{\lambda}\,(R-\rho)\right)}{R\left[\sinh\left(\sqrt{\lambda}\,(R-\rho)\right)+\sqrt{\lambda}\,\rho\cosh\left(\sqrt{\lambda}\,(R-\rho)\right)\right]}.$$

由式(19)得

$$\sinh\left(\sqrt{\lambda}\left(R-\rho\right)\right)+\sqrt{\lambda}\,\rho\cosh\left(\sqrt{\lambda}\left(R-\rho\right)\right)=\frac{1}{c_D}\frac{\alpha\sqrt{\lambda}\,R}{\alpha+g\left(R,\rho\right)},\tag{20}$$

因此，问题(2)~(4)解的存在唯一性等价于式(20)解的存在唯一性。

定义$g_0(x)=g(x,0)$, 则

$$g_0(x)=xk(x)=\sqrt{\lambda}\coth\left(\sqrt{\lambda}\,x\right)-\frac{1}{x},\qquad k(x)=\frac{\sqrt{\lambda}\,x\coth\left(\sqrt{\lambda}\,x\right)-1}{x^2}.$$

下面引入一些预备引理：

引理1 [19]　(i) 对任意的$x>0$，有$k'(x)<0$, 且有

$$\lim_{x\to 0^+}k(x)=\frac{\lambda}{3},\quad \lim_{x\to+\infty}k(x)=0.$$

(ii) 对任意的$x\geqslant 0$, 有$g_0'(x)>0$, 且函数$g_0(x)$满足如下性质

$$\lim_{x\to 0}g_0(x)=0,\quad \lim_{x\to+\infty}g_0(x)=\sqrt{\lambda},\quad \lim_{x\to 0}g_0'(x)=\frac{\lambda}{3}.$$

引理2 [19]　若$C_D<\bar{C}$, 即$c_D<1$时，则方程

$$\left(1+\frac{g_0(R)}{\alpha}\right)\frac{\sinh\left(\sqrt{\lambda}\,R\right)}{\sqrt{\lambda}\,R}=\frac{1}{c_D},$$

存在唯一解$R=R^*$.

引理3 [19]　对于$R>R^*$, 方程

$$\sinh\left(\sqrt{\lambda}\left(R-\rho\right)\right)+\sqrt{\lambda}\,\rho\cosh\left(\sqrt{\lambda}\left(R-\rho\right)\right)=\frac{1}{c_D}\frac{\alpha\sqrt{\lambda}\,R}{\alpha+g\left(R,\rho\right)}$$

在$(0,R)$内存在唯一解$\rho=\rho(R)$, 且$\rho(R)$有如下性质：

(i) $\rho(R)$关于R严格单调递增，$\rho'(R)>1$且

$$\rho\left(R^*\right)=\lim_{R\to R^*}\rho(R)=0,\qquad \lim_{R\to+\infty}\rho(R)=+\infty.\tag{21}$$

(ii) $\dfrac{\rho(R)}{R}$关于R严格单调递增，且

$$\lim_{R\to+\infty}\left(R-\rho(R)\right)=A,\qquad \lim_{R\to+\infty}\frac{\rho(R)}{R}=1,\tag{22}$$

其中A为正常数。

考虑以下方程

$$\begin{cases}\dfrac{1}{r^2}\dfrac{\partial}{\partial r}\left(r^2\dfrac{\partial c(r,R)}{\partial r}\right)=\lambda c(r,R)H\left(c(r,R)-c_D\right), & 0\leqslant r\leqslant R,\\ \dfrac{\partial c}{\partial r}(0,R)=0,\\ \dfrac{\partial c}{\partial r}(R,R)+\alpha\left(c(R,R)-1\right)=0.\end{cases}\tag{23}$$

注意到函数$cH\left(c-c_D\right)$关于c严格单调递增，故方程(23)有唯一解。

定理3　若$0<R\leqslant R^*$, 方程(23)的解为

$$c(r,R)=\frac{\alpha}{\alpha+g_0(R)}\frac{R\sinh\left(\sqrt{\lambda}\,r\right)}{r\sinh\left(\sqrt{\lambda}\,R\right)},\tag{24}$$

其中，

$$c(0,R)=\frac{\alpha}{\alpha+g_0(R)}\frac{\sqrt{\lambda}\,R}{\sinh\left(\sqrt{\lambda}\,R\right)}.$$

若$R>R^*$, 方程(23)的解为

$$c(r,R)=\begin{cases} c_D, & 0\leqslant r\leqslant \rho(R),\\ \dfrac{c_D}{\sqrt{\lambda}\,r}\Big[\sinh\Big(\sqrt{\lambda}\,\big(r-\rho(R)\big)\Big)+\sqrt{\lambda}\,\rho\cosh\Big(\sqrt{\lambda}\,\big(r-\rho(R)\big)\Big)\Big], & \rho(R)\leqslant r\leqslant R. \end{cases} \tag{25}$$

2 转换方程组

为了能够更简便地求解以上方程组，我们将其转换为一个与之等价的固定区域进行求解。作变量替换

$$z=\frac{r}{R(t)},\quad t=t,\quad \sigma(z,t)=c(r,t),\quad R(t)=R(t),$$

则式(24)~(25)等价于

若$0<R\leqslant R^*$，

$$\sigma(z,R)=\frac{\alpha}{\alpha+g_0(R)}\frac{\sinh\big(\sqrt{\lambda}\,Rz\big)}{z\sinh\big(\sqrt{\lambda}\,R\big)},\ 0<z\leqslant 1, R>0; \tag{26}$$

其中

$$\sigma(0,\ R)=\frac{\alpha}{\alpha+g_0(R)}\frac{\sqrt{\lambda}\,R}{\sinh\big(\sqrt{\lambda}\,R\big)},\ \ R>0.$$

若$R>R^*$，

$$\sigma(z,R)=\begin{cases} c_D, & 0\leqslant z\leqslant \dfrac{\rho(R)}{R},\\ \dfrac{c_D}{\sqrt{\lambda}\,Rz}\Big[\sinh\Big(\sqrt{\lambda}\,\big(Rz-\rho(R)\big)\Big)+\sqrt{\lambda}\,\rho\cosh\Big(\sqrt{\lambda}\,\big(Rz-\rho(R)\big)\Big)\Big], & \dfrac{\rho(R)}{R}\leqslant z\leqslant 1. \end{cases} \tag{27}$$

再作如下变量替换

$$p(z,t)=\bar{p}(r,t),\quad q(z,t)=\bar{q}(r,t),\quad u(z,t)=\frac{\bar{u}(r,t)}{R(t)}.$$

则方程组(5)~(11)等价于以下方程组

$$\frac{\partial p}{\partial t}+v\frac{\partial p}{\partial z}=\big[K_B(\sigma)-K_Q(\sigma)-K_A(\sigma)\big]p+K_P(\sigma)q-\Big[\big(K_B(\sigma)+K_R\big)p+K_Rq-K_R\Big]p,\quad 0\leqslant z\leqslant 1,\ t>0, \tag{28}$$

$$\frac{\partial q}{\partial t}+v\frac{\partial q}{\partial z}=K_Q(\sigma)p-\big[K_P(\sigma)+K_D(\sigma)\big]q-\Big[\big(K_B(\sigma)+K_R\big)p+K_Rq-K_R\Big]q,\quad 0\leqslant z\leqslant 1,\ t>0, \tag{29}$$

$$v(z,t)=u(z,t)-zu(1,t),\quad 0\leqslant z\leqslant 1,\ t>0, \tag{30}$$

$$\frac{1}{z^2}\frac{\partial}{\partial z}(z^2u)=\big(K_B(\sigma)+K_R\big)p+K_Rq-K_R,\quad 0<z\leqslant 1,\ t>0, \tag{31}$$

$$u(0,t)=0,\quad t>0, \tag{32}$$

$$\frac{\mathrm{d}R(t)}{\mathrm{d}t}=R(t)u(1,t),\quad t>0, \tag{33}$$

$$\sigma(0)=\sigma_0,\ p(z,0)=p_0(z),\ q(z,0)=q_0(z),\quad 0\leqslant z\leqslant 1, \tag{34}$$

$$R(0)=R_0, \tag{35}$$

其中

$$R(0)>0,\quad p_0(z)\geqslant 0,\quad q_0(z)\geqslant 0,\quad p_0(z)+q_0(z)\leqslant 1,\quad 0\leqslant z\leqslant 1. \tag{36}$$

为方便计算，把式(31)化为以下的积分形式

$$u(z,t)=\frac{1}{z^2}\int_0^z[(K_B\Big(\sigma\big((s,R(t)\big)\Big)+K_R\Big)p(s,t)+K_Rq(s,t)-K_R]s^2\mathrm{d}s, \tag{37}$$

则式(33)可改写为

$$\frac{\mathrm{d}R(t)}{\mathrm{d}t}=R(t)\int_0^1[\Big(K_B\big(\sigma(z,R(t))\big)+K_R\Big)p(z,t)+K_Rq(z,t)-K_R]z^2\mathrm{d}z. \tag{38}$$

令$d(z,t)=\bar{d}(r,t)$，由$\bar{d}=1-\bar{p}-\bar{q}$知$d=1-p-q$. 故得到关于$d$的方程

$$\frac{\partial d}{\partial t}+v\frac{\partial d}{\partial z}=K_A(\sigma)p+K_D(\sigma)q-\left[K_B(\sigma)p-K_Rd+K_R\right]d,\quad 0\leqslant z\leqslant 1,\ t>0. \tag{39}$$

根据式(26)~(27)，我们有如下结论。

定理4　$\sigma(z,R)$在$0<R\leqslant R^*$和$R>R^*$时都关于z严格递增，关于R严格递减，且

$$\lim_{R\to 0}\sigma(z,R)=1,\quad 0\leqslant z\leqslant 1, \tag{40}$$

$$\lim_{R\to R^*}\sigma(z,R)=\begin{cases}\dfrac{\alpha}{\alpha+g_0(R^*)}\dfrac{\sqrt{\lambda}\,R^*}{\sinh\left(\sqrt{\lambda}\,R^*\right)}, & z=0,\\[2ex] \dfrac{\alpha}{\alpha+g_0(R^*)}\dfrac{\sinh\left(\sqrt{\lambda}\,R^*z\right)}{z\sinh\left(\sqrt{\lambda}\,R^*\right)}, & 0<z\leqslant 1,\end{cases} \tag{41}$$

$$\lim_{R\to+\infty}\sigma(z,R)=\begin{cases}\dfrac{\alpha}{\alpha\cosh\left(\sqrt{\lambda}\,A\right)+\sqrt{\lambda}\sinh\left(\sqrt{\lambda}\,A\right)}, & 0\leqslant z<1,\\[2ex] \dfrac{\alpha}{\alpha+\sqrt{\lambda}\tanh\left(\sqrt{\lambda}\,A\right)}, & z=1.\end{cases} \tag{42}$$

证明　$\sigma(z,R)$关于z和R的单调性可由求导直接得出。利用L'Hospital法则易知式(40)成立，再由式(21)知式(41)显然成立。由式(19)和式(27)可知，$0\leqslant z<1$时，

$$\lim_{R\to+\infty}\sigma(z,R)=\lim_{R\to+\infty}c_D=\lim_{R\to+\infty}\frac{\alpha}{\alpha+g(R,\rho)}\frac{\sqrt{\lambda}\,R}{\sinh\left(\sqrt{\lambda}\,(R-\rho)\right)+\sqrt{\lambda}\,\rho\cosh\left(\sqrt{\lambda}\,(R-\rho)\right)},$$

由$g(R,\rho)$的表达式和式(22)有

$$\begin{aligned}\lim_{R\to+\infty}g(R,\rho)&=\lim_{R\to+\infty}\frac{\sqrt{\lambda}\left(1-\dfrac{\rho}{R}\right)\cosh\left(\sqrt{\lambda}\,(R-\rho)\right)}{\left[\sinh\left(\sqrt{\lambda}\,(R-\rho)\right)+\sqrt{\lambda}\,\rho\cosh\left(\sqrt{\lambda}\,(R-\rho)\right)\right]}\\&\quad+\lim_{R\to+\infty}\frac{\left(\dfrac{\lambda\rho}{R}-\dfrac{1}{R^2}\right)\sinh\left(\sqrt{\lambda}\,(R-\rho)\right)}{\dfrac{1}{R}\left[\sinh\left(\sqrt{\lambda}\,(R-\rho)\right)+\sqrt{\lambda}\,\rho\cosh\left(\sqrt{\lambda}\,(R-\rho)\right)\right]}\\&=\lim_{R\to+\infty}\frac{\left(\lambda\dfrac{\rho}{R}-\dfrac{1}{R^2}\right)\sinh\left(\sqrt{\lambda}\,(R-\rho)\right)}{\dfrac{1}{R}\sinh\left(\sqrt{\lambda}\,(R-\rho)\right)+\sqrt{\lambda}\,\dfrac{\rho}{R}\cosh\left(\sqrt{\lambda}\,(R-\rho)\right)}=\frac{\lambda\sinh A}{\sqrt{\lambda}\cosh A}=\sqrt{\lambda}\tanh\left(\sqrt{\lambda}\,A\right).\end{aligned}$$

故

$$\begin{aligned}\lim_{R\to+\infty}\sigma(z,R)=\lim_{R\to+\infty}c_D&=\frac{\alpha}{\alpha+\sqrt{\lambda}\tanh\left(\sqrt{\lambda}\,A\right)}\cdot\lim_{R\to+\infty}\frac{\sqrt{\lambda}}{\dfrac{1}{R}\sinh\left(\sqrt{\lambda}\,(R-\rho)\right)+\sqrt{\lambda}\,\dfrac{\rho}{R}\cosh\left(\sqrt{\lambda}\,(R-\rho)\right)}\\&=\frac{\alpha}{\alpha\cosh\left(\sqrt{\lambda}\,A\right)+\sqrt{\lambda}\sinh\left(\sqrt{\lambda}\,A\right)}.\end{aligned}$$

当$z=1$时，由式(19)和式(27)有

$$\sigma(z,R)=\frac{c_D}{\sqrt{\lambda}\,R}\left[\sinh\left(\sqrt{\lambda}\,(R-\rho)\right)+\sqrt{\lambda}\,\rho\cosh\left(\sqrt{\lambda}\,(R-\rho)\right)\right]=\frac{\alpha}{\alpha+g(R,\rho)}.$$

同理可得$\lim\limits_{R\to+\infty}\sigma(z,R)=\lim\limits_{R\to+\infty}\dfrac{\alpha}{\alpha+g(R,\rho)}=\dfrac{\alpha}{\alpha+\sqrt{\lambda}\tanh\left(\sqrt{\lambda}\,A\right)}$，即式(42)。证毕

3 等价方程组局部解的存在唯一性

我们先作出如下假设：

（a） $K_i(\sigma)\left(i = A,B,D,P,Q\right)$在$0 \leqslant \sigma \leqslant 1$上都是非负连续可导函数，且

$$K_B(\sigma) > K_A(\sigma),\ K_B'(\sigma) > 0,\ K_p'(\sigma) > 0,\quad 0 \leqslant \sigma \leqslant 1,$$
$$K_B(0) = K_P(0) = 0,$$
$$K_A'(\sigma) \leqslant 0,\ K_D'(\sigma) < 0,\ K_Q'(\sigma) < 0,\ K_B'(\sigma) + K_D'(\sigma) > 0,\quad 0 \leqslant \sigma \leqslant 1,$$
$$K_A(1) = K_D(1) = K_Q(1) = 0.$$

（b） $p_0(z)$和$q_0(z)$在$0 \leqslant z \leqslant 1$上是连续可微的，而且满足式(37)。

由实验事实可知$K_B'(\sigma) + K_D'(\sigma) > 0$. 在本节和下一节中，假设$0 \leqslant K_R < +\infty$.

令$g\left(z,R,p,q\right) = \left(K_B\left(\sigma(z,R)\right) + K_R\right)p + K_R q - K_R$, 则式(31)化为

$$u(z,t) = \frac{1}{z^2}\int_0^z g\left(s,R(t),p(\rho,t),q(\rho,t)\right)s^2\mathrm{d}s,\quad 0 < z \leqslant 1,\ t > 0.$$

下面引入一个度量空间X_T. 给定$T > 0$, 定义X_T上的函数$\left(R(t),p(\rho,t),q(\rho,t)\right)$, 满足以下条件：

（i） $R(t) \in C[0,T]$, $R(0) = R_0$且有

$$\left|R(t) - R_0\right| \leqslant \delta,\quad 0 \leqslant t \leqslant T, \tag{43}$$

这里的$0 < \delta < R_0$是一个任意的固定的数；

（ii） $p(z,t), q(z,t) \in C\left([0,1]\times[0,T]\right)$, $p(z,0) = p_0(z)$, $q(z,0) = q_0(z)$且有

$$p(z,t) \geqslant 0,\quad q(z,t) \geqslant 0,\quad \left|\left(p(z,t),q(z,t)\right)\right|_\infty \leqslant 2M_0,\quad 0 \leqslant z \leqslant 1,\quad 0 \leqslant t \leqslant T.$$

定义X_T中的度量d为

$$d\left(\left(R_1,p_1,q_1\right),\left(R_2,p_2,q_2\right)\right) = \max_{0\leqslant t\leqslant T}\left|R_1(t) - R_2(t)\right| + \max_{0\leqslant z\leqslant 1, 0\leqslant t\leqslant T}\left|\left(p_1(z,t) - p_2(z,t), q_1(z,t) - q_2(z,t)\right)\right|,$$

显然X_T是一个完备的度量空间。

定义映射$F: X_T \to X_T$的具体形式如下

$$\begin{cases}\dfrac{\partial\tilde{p}}{\partial t} + v\dfrac{\partial\tilde{p}}{\partial z} = a_{11}(z,t)\tilde{p} + a_{12}(z,t)\tilde{q}, & 0 \leqslant z \leqslant 1, 0 < t \leqslant T,\\ \dfrac{\partial\tilde{q}}{\partial t} + v\dfrac{\partial\tilde{q}}{\partial z} = a_{21}(z,t)\tilde{p} + a_{22}(z,t)\tilde{q}, & 0 \leqslant z \leqslant 1, 0 < t \leqslant T,\\ \tilde{p}(z,0) = p_0(z),\ \tilde{q}(z,0) = q_0(z), & 0 \leqslant z \leqslant 1,\\ \dfrac{\mathrm{d}\tilde{R}(t)}{\mathrm{d}t} = \tilde{R}(t)u(1,t), & 0 < t \leqslant T,\\ \tilde{R}(0) = R_0.\end{cases} \tag{44}$$

显然方程组(44)有唯一解$\tilde{R}(t) \in C^1[0,T]$, 且有

$$\tilde{R}(t) = R_0\exp\left(\int_0^t u(1,\tau)\mathrm{d}\tau\right),\quad 0 \leqslant t \leqslant T. \tag{45}$$

由

$$\left|g\left(z,R(t),p(z,t),q(z,t)\right)\right| \leqslant \left(K_B(1) + K_R\right)\cdot 2M_0 + K_R\cdot 2M_0 + K_R \equiv M_1$$

及$\left|u(1,t)\right| \leqslant \dfrac{M_1}{3}$可得到

$$\left|\tilde{R}(t) - R_0\right| \leqslant \frac{1}{3}R_0 M_1 T\exp\left(\frac{1}{3}M_1 T\right),\quad 0 \leqslant t \leqslant T.$$

因此，当T足够小时$\tilde{R}(t)$满足式(43)，即$\tilde{R}(t)$满足条件(i)。

由文献[11]中的引理4.2和引理4.3得，当T足够小时有

$$\tilde{p}(z,t) \geqslant 0,\quad \tilde{q}(z,t) \geqslant 0,\quad \left|\left(\tilde{p}(z,t),\tilde{q}(z,t)\right)\right|_\infty \leqslant 2M_0,\quad 0 \leqslant z \leqslant 1,\quad 0 \leqslant t \leqslant T.$$

因此，$\tilde{p}(t),\tilde{q}(t)$满足条件(ii)。由(i)和(ii)的结论可知：对于足够小的T，F是X_T自身到自身的映射。

下证当T足够小时F为压缩映射。设$\left(R_i,p_i,q_i\right)\in X_T$，其中$i=1,2$，令

$$u_i(z,t)=\frac{1}{z^2}\int_0^z g\left(s,R_i(t),p_i(s,t),q_i(s,t)\right)s^2\mathrm{d}s,$$
$$v_i(z,t)=u_i(z,t)-zu_i(1,t),$$
$$\left(\tilde{R}_i,\tilde{p}_i,\tilde{q}_i\right)=F\left(R_i,p_i,q_i\right),\ d=d\left(\left(R_1,p_1,q_1\right),\left(R_2,p_2,q_2\right)\right).$$

直接计算得

$$\left|u_1(z,t)-u_2(z,t)\right|\leqslant M_2 d,\quad 0\leqslant z\leqslant 1,\ 0\leqslant t\leqslant T.$$

因此，根据式(45)有

$$\max_{0\leqslant t\leqslant T}\left|\tilde{R}_1(t)-\tilde{R}_2(t)\right|\leqslant M_3 Td,\tag{46}$$

其中M_i表示独立于T的常数。

利用文献[11]，有

$$\max_{0\leqslant t\leqslant T}\left|\left(\tilde{p}_1(z,t)-\tilde{p}_2(z,t),\tilde{q}_1(z,t)-\tilde{q}_2(z,t)\right)\right|\leqslant TC(T)d,\tag{47}$$

其中$C(T)$是只与T有关的常数。结合式(46)和(47)可得

$$d\left(\left(\tilde{R}_1,\tilde{p}_1,\tilde{q}_1\right),\left(\tilde{R}_2,\tilde{p}_2,\tilde{q}_2\right)\right)\leqslant\left(M_3+C(T)\right)Td\left(\left(R_1,p_1,q_1\right),\left(R_2,p_2,q_2\right)\right).$$

故只要T足够小，使得$\left(M_3+C(T)\right)T<1$，则F为压缩映射。我们得到如下定理

定理 5　令$\delta_0\leqslant R_0\leqslant\frac{1}{\delta_0}\left(\delta_0>0\right)$且

$$p(z,t)\geqslant 0,\quad q(z,t)\geqslant 0,\quad \left|\left(p(z,t),q(z,t)\right)\right|_\infty\leqslant 2M_0,$$

则对于$0\leqslant z\leqslant 1$, $0\leqslant t\leqslant T$，只要T足够小，方程组(28)~(36)存在唯一解。

4　定理1的证明

证明　根据定理5，要证明方程组的解在$0\leqslant t<T$成立(其中$T>0$且是任意的)，只需证明

$$p(z,t)\geqslant 0,\quad q(z,t)\geqslant 0,\quad p(z,t)+q(z,t)\leqslant 1,\tag{48}$$

$$R_0\exp\left(-\frac{1}{3}K_R t\right)\leqslant R(t)\leqslant R_0\exp\left(\frac{1}{3}K_B(1)t\right),\tag{49}$$

$$\left|\frac{\partial p(z,t)}{\partial z}\right|\leqslant C(T),\qquad \left|\frac{\partial q(z,t)}{\partial z}\right|\leqslant C(T),\tag{50}$$

在$0\leqslant z\leqslant 1$，$0\leqslant t<T$成立。

为了证明式(48)，令$\tilde{\tilde{p}}(\xi,t)=\tilde{p}\left(z(\xi,t),t\right)$，$\tilde{\tilde{q}}(\xi,t)=\tilde{q}\left(z(\xi,t),t\right)$，则

$$\frac{\partial\tilde{\tilde{p}}(\xi,t)}{\partial t}=a_{11}(\xi,t)\tilde{\tilde{p}}(\xi,t)+a_{12}(\xi,t)\tilde{\tilde{q}}(\xi,t),$$
$$\frac{\partial\tilde{\tilde{q}}(\xi,t)}{\partial t}=a_{21}(\xi,t)\tilde{\tilde{p}}(\xi,t)+a_{22}(\xi,t)\tilde{\tilde{q}}(\xi,t),$$

这里a_{ij}为连续函数且有

$$a_{12}(\xi,t)=K_P\left(\sigma\left(z(\xi,t),R(t)\right)\right)\geqslant 0,\quad a_{21}(\xi,t)=K_Q\left(\sigma\left(z(\xi,t),R(t)\right)\right)\geqslant 0.$$

因为$\tilde{\tilde{p}}(\xi,0)=p_0(\xi)\geqslant 0$且$\tilde{\tilde{q}}(\xi,0)=q_0(\xi)\geqslant 0$，利用常微分方程组的比较定理可以得到

$$\tilde{\tilde{p}}(\xi,t)\geqslant 0,\quad \tilde{\tilde{q}}(\xi,t)\geqslant 0,\quad 0\leqslant\xi\leqslant 1,\ 0\leqslant t<T,$$

进而有

$$p(z,t)\geqslant 0,\ q(z,t)\geqslant 0,\quad 0\leqslant\xi\leqslant 1,\ 0\leqslant t<T.$$

将其代入式(39)可得

$$\frac{\partial d}{\partial t}+v\frac{\partial d}{\partial z}+\left[K_B(\sigma)p-K_R d+K_R\right]d\geqslant 0,\quad 0\leqslant z\leqslant 1,\ 0\leqslant t<T.$$

由于当$0\leqslant z\leqslant 1$时有$d(z,0)=1-p_0(z)-q_0(z)\geqslant 0$，同理可得$d(z,t)\geqslant 0$，即当$0\leqslant z\leqslant 1,0\leqslant t<T$时有

$p(z,t)+q(z,t)\leqslant 1$成立。结合式(38)和式(48)可得

$$\dot{R}(t)\geqslant -K_R R(t)\int_0^1 z^2\,\mathrm{d}z=-\frac{1}{3}K_R R(t),\quad 0<t<T,$$

且有

$$\begin{aligned}\dot{R}(t)&=R(t)\int_0^1\left[K_B\big(\sigma(z,R(t))\big)p(z,t)-K_R\big(1-p(z,t)-q(z,t)\big)\right]z^2\mathrm{d}z\\&\leqslant K_B(1)R(t)\int_0^1 z^2\mathrm{d}z=\frac{1}{3}K_B(1)R(t),\qquad 0<t<T,\end{aligned}$$

即式(12)成立。式(49)可由式(12)直接推出。而由文献[11]的引理4.2可知式(50)成立。证毕

5 定理2的证明

$K_R=0$意味着肿瘤中的死亡细胞完全没有消解，则通过式(38)有

$$\dot{R}(t)=R(t)\int_0^1 K_B\big(\sigma(z,R(t))\big)p(z,t)z^2\mathrm{d}z\geqslant 0. \tag{51}$$

因为$R(t)$关于t单调递增，同时营养物浓度$\sigma(z,R(t))$随着$R(t)$的增加而减少，故增殖率$K_B(\sigma)$降低。从而当$t\to+\infty$时，无法得知$R(t)$趋于$+\infty$还是保持有界。本节主要证明在假设(13)~(14)的基础上，$R(t)$趋于$+\infty$. 假设(13)与实验事实相符，即死亡细胞倾向于集中在肿瘤的内部区域，而繁衍细胞倾向于集中在肿瘤的外部区域。而假设(14)基于事实：休眠细胞的死亡速率大于繁衍细胞的死亡速率。

首先我们需要给出以下初步引理：

引理4 令$K_R=0$并假设(13)~(14)成立，则

$$p_z(z,t)\geqslant 0,\quad d_z(z,t)\leqslant 0,\quad 0\leqslant z\leqslant 1,\quad t\geqslant 0.$$

证明 令$\varphi=1-d=p+q$, 则$\varphi_z=-d_z$, 将式(39)对z进行微分，利用$\varphi_z-p_z=q_z$得到

$$\frac{\partial\varphi_z}{\partial t}+v\frac{\partial\varphi_z}{\partial z}=b_{11}\varphi_z+b_{12}p_z+b_{10},$$

其中

$$b_{10}=\left[K_B'(\sigma)dp-K_A'(\sigma)p-K_D'(\sigma)q\right]\sigma_z,\ b_{11}=-v_z-K_B(\sigma)p-K_D(\sigma),\ b_{12}=K_B(\sigma)d+K_D(\sigma)-K_A(\sigma).$$

同理，对式(28)关于z进行微分有

$$\frac{\partial p_z}{\partial t}+v\frac{\partial p_z}{\partial z}=b_{21}\varphi_z+b_{22}p_z+b_{20},$$

其中

$$\begin{aligned}b_{20}&=\left\{\left[K_B'(\sigma)(1-p)-K_Q'(\sigma)-K_A'(\sigma)\right]p+K_P'(\sigma)q\right\}\sigma_z,\ b_{21}=K_P(\sigma),\\b_{22}&=-v_z+K_B(\sigma)(1-2p)-K_P(\sigma)-K_Q(\sigma)-K_A(\sigma).\end{aligned}$$

则根据假设(14)和假设(a)可得，b_{10},b_{12},b_{20}和b_{21}均是非负数。因此通过比较原理可得：对$0\leqslant z\leqslant 1,t\geqslant 0$, 有$\varphi_z(z,t)\geqslant 0,p_z(z,t)\geqslant 0$. 证毕

引理5 令$K_R=0$并假设(13)~(14)成立，则对$\forall 0\leqslant z\leqslant 1,t\geqslant 0$, 有$v(z,t)\leqslant 0$.

证明 由于$v(z,t)=u(z,t)-zu(1,t)$且$\frac{\partial u}{\partial z}+\frac{2}{z}u=K_B(\sigma)p$, 则

$$\frac{\partial}{\partial z}\left(\frac{\partial v}{\partial z}+\frac{2}{z}v\right)=\frac{\partial}{\partial z}\left(\frac{\partial u}{\partial z}+\frac{2}{z}u\right)=K_B(\sigma)p_z+K_B'(\sigma)p\sigma_z,$$

由引理4可得

$$\frac{\partial^2 v}{\partial z^2}+\frac{2}{z}\frac{\partial v}{\partial z}-\frac{2}{z^2}v\geqslant 0,\quad 0<z<1,\ t>0.$$

因为$\forall t\geqslant 0$, 有$v(0,t)=v(1,t)=0$, 故由比较原理可得$v\leqslant 0$. 证毕

令$\bar{p}=\bar{p}(z,t)$是下列初值问题

$$\begin{cases}\dfrac{\partial \bar{p}(z,t)}{\partial t}=\left[K_B(\sigma)-K_Q(\sigma)-K_A(\sigma)-K_B(\sigma)\bar{p}\right]\bar{p}, & 0\leqslant z\leqslant 1, t>0,\\ \bar{p}(z,0)=p(z,0), & 0\leqslant z\leqslant 1\end{cases} \tag{52}$$

的解且该初值问题对于$\forall 0\leqslant z\leqslant 1, t\geqslant 0$有唯一解，且满足以下引理。

引理 6　假设$\lim\limits_{t\to+\infty}R(t)=R_\infty<+\infty$，并且$p(z,0)$连续，$p(z,0)\geqslant 0$，$p(z,0)\not\equiv 0(0\leqslant z\leqslant 1)$，则

$$\lim_{t\to+\infty}\bar{p}(z,t)=\bar{p}_\infty(z)\equiv\max\left\{0,1-\frac{\left(K_A+K_Q\right)\left(\sigma\left(z,R_\infty\right)\right)}{K_B\left(\sigma\left(z,R_\infty\right)\right)}\right\},\qquad 0\leqslant z\leqslant 1.$$

定理2的证明　由式(51)可知$R(t)$关于t单调递增，若式(15)不成立，即当$t\to+\infty$时，有$R(t)\to R_\infty$且$R_\infty<+\infty$.

令$\bar{p}=\bar{p}(z,t)$如引理6所定义，结合引理4、引理5和式(28)，有

$$\frac{\partial p}{\partial t}\geqslant\left[K_B(\sigma)-K_Q(\sigma)-K_A(\sigma)-K_B(\sigma)p\right]p,\quad 0\leqslant z\leqslant 1,\ t>0.$$

因此，利用比较原理和问题(52)有$p(z,t)\geqslant\bar{p}(z,t)$，$0\leqslant z\leqslant 1$，$t\geqslant 0$.

令$L(t)=\dfrac{1}{3}R^3(t)$，则有

$$\dot{L}(t)=R^3(t)\int_0^1 K_B\left(\sigma\left(z,R(t)\right)\right)p(z,t)z^2\mathrm{d}z\geqslant K_B\left(\sigma\left(0,R_\infty\right)\right)R^3(t)\int_0^1\bar{p}(z,t)z^2\mathrm{d}z.$$

根据伯努利方程的解法，将问题(52)化为一阶线性微分方程

$$\frac{\partial m}{\partial t}+K(\sigma)m=K_B(\sigma),$$

其中$m=(\bar{p})^{-1}$，$K(\sigma)=K_B(\sigma)-K_Q(\sigma)-K_A(\sigma)$. 接下来由常数变易法得

$$m=\exp\left(-\int_0^t K(\sigma)\mathrm{d}t\right)\cdot\int_0^t K_B(\sigma)\exp\left(\int_0^t K(\sigma)\mathrm{d}t\right)\mathrm{d}t.$$

故

$$\bar{p}(z,t)=\frac{\exp\left(\int_0^t K(\sigma)\mathrm{d}t\right)}{\int_0^t K_B(\sigma)\exp\left(\int_0^t K(\sigma)\mathrm{d}t\right)\mathrm{d}t}.$$

注意到$K(\sigma)\geqslant 0, K_B(\sigma)>0$，可得$\bar{p}_\infty(z)\geqslant 0$且$\bar{p}_\infty\not\equiv 0$，$\forall 0\leqslant z\leqslant 1$. 则由引理6可得

$$\liminf_{t\to+\infty}\dot{L}(t)\geqslant K_B\left(\sigma\left(0,R_\infty\right)\right)R_\infty^3\int_0^1\bar{p}_\infty(z)z^2\mathrm{d}z>0,$$

即$\lim\limits_{t\to+\infty}L(t)=+\infty$，这与$R_\infty<+\infty$矛盾。证毕

参考文献：

[1] BYRNE H M, CHAPLAIN M A J. Growth of nonnecrotic tumors in the presence and absence of inhibitors [J]. Mathematical Biosciences, 1995, 130(2): 151-181.

[2] BYRNE H M, CHAPLAIN M A J. Growth of necrotic tumors in the presence and absence of inhibitors [J]. Mathematical Biosciences, 1996, 135(2): 187-216.

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

[4] FRIEDMAN A, REITICH F. Analysis of a mathematical model for the growth of tumors [J]. Journal of Mathematical Biology, 1999, 38(3): 262-284.

[5] CUI S, FRIEDMAN A. Analysis of a mathematical model of the effect of inhibitors on the growth of tumors [J]. Mathematical Biosciences, 2000, 164(2): 103-137.

[6] CUI S, FRIEDMAN A. A hyperbolic free boundary problem modeling tumor growth [J]. Interfaces & Free Boundaries, 2003, 5(2): 159-181.

[7] CUI S. Analysis of a mathematical model for the growth of tumors under the action of external inhibitors [J]. Journal of

Mathematical Biology, 2002, 44(5): 395-426.

[8] CUI S. Analysis of a free boundary problem modeling tumor growth [J]. Acta Mathematica Sinica, 2005, 21(5): 1071-1082.

[9] 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，2006，26(1)：1-8.

[10] 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，2007，27(4)：648-659.

[11] CUI S B, WEI X M. Global existence for a parabolic-hyperbolic free boundary problem modelling tumor growth [J]. Acta Mathematicae Applicatae Sinica (English series), 2005, 21(4): 597-614.

[12] CUI S, FRIEDMAN A. Analysis of a mathematical model of the growth of necrotic tumors [J]. Journal of Mathematical Analysis and Applications, 2001, 255(2): 636-677.

[13] WEI X. Global existence for a free boundary problem modelling the growth of necrotic tumors in the presence of inhibitors [J]. International Journal of Pure and Applied Mathematics, 2006, 28(3): 321-338.

[14] FRIEDMAN A, LAM K Y. Analysis of a free-boundary tumor model with angiogenesis [J]. Journal of Differential Equations, 2015, 259(12): 7636-7661.

[15] SHEN H, WEI X. A qualitative analysis of a free boundary problem modeling tumor growth with angiogenesis [J]. Nonlinear Analysis: Real World Applications, 2019, 47: 106-126.

[16] ZHUANG Y, CUI S. Analysis of a free boundary problem modeling the growth of multicell spheroids with angiogenesis [J]. Journal of Differential Equations, 2018, 265(2): 620-644.

[17] ZHENG J, CUI S. Analysis of a tumor model free boundary problem with action of an inhibitor and nonlinear boundary conditions [J]. Journal of Mathematical Analysis and Applications, 2021, 496(1): 124793.

[18] 沈海双，卫雪梅，刘成霞，等. 具有第三边界坏死核肿瘤数学模型稳态解的存在唯一性[J]. 中山大学学报(自然科学版)，2018，57(5)：140-144.

[19] XU S, SU D. Analysis of necrotic core formation in angiogenic tumor growth [J]. Nonlinear Analysis: Real World Applications, 2020, 51: 103016.

[20] SONG H, HU W, WANG Z. Analysis of a nonlinear free-boundary tumor model with angiogenesis and a connection between the nonnecrotic and necrotic phases [J]. Nonlinear Analysis: Real World Applications, 2021, 59: 103270.

（责任编辑　冯兆永）

· 简讯 ·

本刊入选2021年度中国高校科技期刊建设示范案例库3项

近日，中国高校科技期刊研究会在第25次年会上正式公布了“2021年度中国高校科技期刊建设示范案例库”入库名单，本刊成功入选3项，其中，编辑部团队入选“团队案例”，副主编张冰编审入选“主编案例”，秦社彩编审入选“编辑案例”。


证　书

中山大学学报（自然科学版）编辑部
入选2021年度中国高校科技期刊建设示范案例库·团队案例。特颁此证。

中国高校科技期刊研究会
2021年11月10日


证　书

张冰 同志入选2021年度中国高校科技期刊建设示范案例库·主编案例。
特颁此证。

中国高校科技期刊研究会
2021年11月10日


证　书

秦社彩 同志入选2021年度中国高校科技期刊建设示范案例库·编辑案例。
特颁此证。

中国高校科技期刊研究会
2021年11月10日

据悉，本次中国高校科技期刊示范案例库共从全国遴选出编辑团队案例51项、主编示范案例30项、编辑示范案例96项。

中山大学学报(自然科学版)编辑部