

具有第三边界坏死核肿瘤 数学模型稳态解的存在唯一性*

沈海双¹, 卫雪梅¹, 刘成霞², 冯兆永³
(1. 广东工业大学应用数学学院, 广东 广州 510520;
2. 南方医科大学口腔医院, 广东 广州 510280;
3. 中山大学数学学院, 广东 广州 510275)

摘要: 研究一个具有第三边界坏死核的肿瘤生长的数学模型, 该模型包含了一个抛物型方程和一个常微分方程。假设肿瘤的生长由营养物浓度决定, 并且肿瘤形状为球对称。用严格的数学分析的方法, 证明了该模型的稳态解的存在唯一性。

关键词: 坏死核肿瘤; 第三边界; 抛物型方程; 稳态解; 存在唯一性

中图分类号: O175 **文献标志码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2018) 05-0140-05

Existence and uniqueness of the stationary solution of mathematical model of necrotic tumor with the third boundary

SHEN Haishuang¹, WEI Xuemei¹, LIU Chengxia², FENG Zhaoyong³

(1. School of Applied Mathematics, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510520, China;
2. Stomatological Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China;
3. School of Mathematics, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

Abstract: The mathematical model of necrotic tumor growth with the third boundary is studied. The model comprises a parabolic equation and an ordinary differential equation. The tumor is assumed that the nutrient concentration determines the growth of the tumor which is spherical symmetry. Using the rigorous mathematical analysis method, the existence and uniqueness of the stationary solution of the model are proven.

Key words: necrotic tumor; the third boundary; parabolic equation; stationary solutions; existence and uniqueness

在 20 世纪 70 年代, Greenspan^[1-2] 提出早期肿瘤的生长规律是可描述为偏微分方程组的自由边界问题。Friedman 等^[3] 开创性地研究了无死核肿瘤的第一边界问题的数学模型; Cui 等^[4] 考虑了带抑制

物的模型; Friedman 等^[5-6] 则研究了无死核肿瘤的第三边界问题。这些文章用严格的数学分析, 分析了稳态解的存在唯一性, 整体解的存在唯一性和解的渐近性态。文献 [7-8] 则应用抛物型方程的

* 收稿日期: 2018-03-29

基金项目: 国家自然科学基金 (11101095); 广东省高校特色创新类项目 (2016KTSCX028); 广东省高层次人才项目 (2014011); 广东省医学科研基金 (A2018339); 南方医科大学口腔医院科研培育计划 (PY2017017); 广州市科技计划项目 (201607010144)

作者简介: 沈海双 (1992 年生), 男; 研究方向: 偏微分方程; E-mail: shenhaishuang123@163.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

刘成霞 (1981 年生), 女; 研究方向: 口腔临床医学; E-mail: 349471214@qq.com

L^p 理论、Schauder 估计、比较原理、Banach 不动点定理和延拓法，证明了模型整体解的存在唯一性。

在文献 [9] 中，Byrne 和 Chaplain 在肿瘤形状为球形并且肿瘤有坏死核的条件下，提出来下述在营养物作用下肿瘤生长的数学模型：

$$c \frac{\partial \hat{\sigma}}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \hat{\sigma}}{\partial r} \right) + H(r - \rho(t)) \cdot$$

$$[\Gamma(\sigma_B - \hat{\sigma}) - \lambda_0 \hat{\sigma}], \quad t > 0$$

其中， $H(s)$ 是 Heaviside 函数， σ_B 表示营养物在脉管系统内的浓度值， Γ 表示血液组织的转移率值， $\lambda_0 \hat{\sigma}$ 是营养物的消耗函数， $\rho(t)$ 表示坏死核的半径， r 表示半径， c, λ_0 是正常数， $\hat{\sigma}$ 是营养物的浓度函数。

根据文献 [9]，初边值为：

$$\frac{\partial \hat{\sigma}}{\partial r}(0, t) = 0, \quad t > 0$$

$$\hat{\sigma}(r, t) = \hat{\sigma}_{nec}, \quad 0 \leq r \leq \rho(t), \quad t > 0$$

$$\hat{\sigma}(r, t) > \hat{\sigma}_{nec}, \quad \rho(t) < r \leq R(t), \quad t > 0$$

在文献 [9-10] 中：

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{4}{3} \pi R^3(t) \right) =$$

$$\int_0^{2\pi} \int_0^\pi \int_{\rho(t)}^{R(t)} \mu_0 (\hat{\sigma} - \tilde{\sigma}) r^2 \sin\theta dr d\theta d\varphi - 4\pi\mu\rho^3(t)$$

其中 $\mu_0(\hat{\sigma} - \tilde{\sigma})$ 表示肿瘤非坏死组织的细胞增殖率， $4\pi\mu$ 表示因坏死引起的细胞损失， $\mu_0, \tilde{\sigma}, \mu$ 是正常数。参考文献 [5]，本文同样考虑第三边界，即

$$\frac{\partial \hat{\sigma}}{\partial r} + \alpha(\hat{\sigma} - \bar{\sigma}) = 0, \quad r = R(t)$$

其中正常数 α 是交换系数， $\bar{\sigma}$ 为细胞外营养浓度值。

为方便研究，取 $\mu_0 = 1$ 并采用变量替换：

$$\sigma = \hat{\sigma} - \frac{\Gamma\sigma_B}{\Gamma + \lambda_0}, \quad \bar{\sigma} = \bar{\sigma} - \frac{\Gamma\sigma_B}{\Gamma + \lambda_0},$$

$$\tilde{\sigma} = \tilde{\sigma} - \frac{\Gamma\sigma_B}{\Gamma + \lambda_0},$$

$$\sigma_0 = \sigma_{nec} - \frac{\Gamma\sigma_B}{\Gamma + \lambda_0}, \quad \lambda = \Gamma + \lambda_0$$

则模型简化为：

$$c \frac{\partial \sigma}{\partial t} - \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) + \lambda \sigma H(\sigma - \sigma_0) = 0, \quad 0 < r < R(t), \quad t > 0 \quad (1)$$

$$\frac{\partial \sigma}{\partial r}(0, t) = 0, \quad t > 0 \quad (2)$$

$$\frac{\partial \sigma}{\partial r} + \alpha(\sigma - \bar{\sigma}) = 0, \quad r = R(t), \quad t > 0 \quad (3)$$

$$\sigma(r, t) = \sigma_0, \quad 0 \leq r \leq \rho(t), \quad t > 0 \quad (4)$$

$$\frac{\partial \sigma}{\partial r}(r, t) = 0, \quad r = \rho(t), \quad t > 0 \quad (5)$$

$$R^2(t) \frac{dR(t)}{dt} =$$

$$\int_{\rho(t)}^{R(t)} (\sigma - \tilde{\sigma}) r^2 dr - \mu\rho^3(t), \quad t > 0 \quad (6)$$

$$\frac{\partial \sigma}{\partial r} + \alpha(\sigma - \bar{\sigma}) = 0, \quad r = R(0) \quad (7)$$

$$\sigma(r, 0) = \sigma_0, \quad 0 \leq r \leq \rho(0) \quad (8)$$

假设 $(\sigma_s(r), \rho_s, R_s)$ 是模型 (1) - (8) 的稳态解，即满足以下方程：

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma_s}{\partial r} \right) - \lambda \sigma_s H(\sigma_s - \sigma_0) = 0, \quad 0 < r < R_s \quad (9)$$

$$\frac{\partial \sigma_s}{\partial r} = 0, \quad r = 0 \quad (10)$$

$$\frac{\partial \sigma_s}{\partial r} + \alpha(\sigma_s - \bar{\sigma}) = 0, \quad r = R_s \quad (11)$$

$$\sigma_s(r, t) = \sigma_0, \quad 0 \leq r \leq \rho_s \quad (12)$$

$$\frac{\partial \sigma_s}{\partial r} = 0, \quad r = \rho_s \quad (13)$$

$$\int_{\rho_s}^{R_s} (\sigma_s - \tilde{\sigma}) r^2 dr - \mu\rho_s^3 = 0 \quad (14)$$

显然有

$$\sigma_s(r) = \begin{cases} \frac{A}{r} [\sinh(\sqrt{\lambda}(r - \rho_s)) + \sqrt{\lambda}\rho_s \cosh(\sqrt{\lambda}(r - \rho_s))] , \\ \rho_s < r < R_s ; \\ \sigma_0, 0 \leq r \leq \rho_s \end{cases}$$

其中 $A\sqrt{\lambda} = \sigma_0$ ，将上式代入式 (11)，有

$$\frac{\alpha R_s^2 \bar{\sigma} \sqrt{\lambda}}{\sigma_0} = (R_s - \rho_s + \alpha R_s \rho_s) \cdot \sqrt{\lambda} \cosh(\sqrt{\lambda}(R_s - \rho_s)) + (\lambda R_s \rho_s + \alpha R_s - 1) \sinh(\sqrt{\lambda}(R_s - \rho_s)) \quad (15)$$

再根据式 (6)，得

$$\frac{\sigma_0}{\lambda^{\frac{3}{2}}} [\sqrt{\lambda}(R_s - \rho_s) \cosh(\sqrt{\lambda}(R_s - \rho_s)) + (\lambda R_s \rho_s - 1) \sinh(\sqrt{\lambda}(R_s - \rho_s))] - \frac{\tilde{\sigma}}{3} (R_s^3 - \rho_s^3) - \mu\rho_s^3 = 0 \quad (16)$$

注 1 模型 (1) - (8) 的稳态解的存在唯一性等价于式 (15) - (16) 解的存在唯一性。

故本文旨在研究式 (15) - (16) 解的存在唯一性，其主要结论为：

定理 1 当 $\xi \in (\xi_1, \xi_3)$ 时，由式 (17) 确定

的 ζ 满足 $\zeta' < 0$ 。

定理 2 当 $\xi \in (\xi_1, \xi_3)$ 时, $\left(\frac{\xi}{\zeta}\right)' > 0, \left(\frac{\eta}{\zeta}\right)' > 0, \left(\frac{\xi}{\eta}\right)' > 0, \left(\frac{\xi^2}{\eta\xi}\right)' > 0$ 。

定理 3 若 $a_1 < 3 \cdot \frac{\xi_1 \cosh \xi_1 - \sinh \xi_1}{\xi_1^3}$ 且

$$a_2 > \frac{1}{C^3(\xi_1)} [\xi_1 \cosh \xi_1 - \sinh \xi_1 - \frac{a_1}{3} \xi_1^3 +$$

$C(\xi_1)(\xi_1 \sinh \xi_1 - a_1 \xi_1^2) + C^2(\xi_1)(\sinh \xi_1 - a_1 \xi_1)]$ 则式 (15) - (16) 存在唯一解。其中的 $\xi, \eta, \zeta, \xi_1, C(\xi_1), \xi_3$ 的具体表达式参见下一节。

1 相关符号及预备引理

为叙述方便, 引进一些符号:

(i) $\eta = \sqrt{\lambda} R_s > 0, \zeta = \sqrt{\lambda} \rho_s > 0, \xi = \eta - \zeta$ (即 $\eta = \zeta + \xi$);

(ii) $a_1 = \frac{\bar{\sigma}}{\sigma_0}, a_2 = \frac{\mu}{\sigma_0}, a_3 = \frac{\bar{\sigma}}{\sigma_0}, a_4 = \frac{\alpha}{\sqrt{\lambda}}$, 其中显然有 $a_3 > 1$;

(iii) $A_1 = a_4 \cosh \xi + \sinh \xi - a_3 a_4,$
 $A_2 = a_4 \xi \cosh \xi + \xi \sinh \xi + a_4 \sinh \xi - 2a_3 a_4 \xi,$
 $A_3 = \xi \cosh \xi - \sinh \xi + a_4 \xi \sinh \xi - a_3 a_4 \xi^2$

(iv) $B_1 = \frac{a_4 \cosh \xi + \sinh \xi}{a_4},$

$$B_2 = \frac{a_4 \xi \cosh \xi + \xi \sinh \xi + a_4 \sinh \xi}{2a_4 \xi},$$

$$B_3 = \frac{\xi \cosh \xi - \sinh \xi + a_4 \xi \sinh \xi}{a_4 \xi^2}$$

因此, 式 (15) - (16) 可分别等价于:

$$A_1 \zeta^2 + A_2 \zeta + A_3 = 0 \quad (17)$$

$$\xi \cosh \xi - \sinh \xi + (\sinh \xi - a_1 \xi) \zeta^2 + (\xi \sinh \xi - a_1 \xi^2) \zeta - \frac{a_1}{3} \xi^3 - a_2 \zeta^3 = 0 \quad (18)$$

并设

$$f(\xi) = \xi \cosh \xi - \sinh \xi + (\sinh \xi - a_1 \xi) \zeta^2 + (\xi \sinh \xi - a_1 \xi^2) \zeta - \frac{a_1}{3} \xi^3 - a_2 \zeta^3 \quad (19)$$

我们给出几个预备引理:

引理 1 $B'_1, B'_2, B'_3 > 0$, 且 $B_1 > B_2 > B_3 > 1$ 。

引理 2 (i) 当 $1 < a_3 \leq B_3$ 或 $a_3 \geq B_1$ 时, 式 (17) 无正解 ζ ;

(ii) 当 $B_3 < a_3 < B_2$ 或 $B_2 < a_3 < B_1$ 时, 式 (17) 有唯一正解 $\zeta = \frac{-A_2 + \sqrt{A_2^2 - 4A_1 A_3}}{2A_1}$;

(iii) 当 $a_3 = B_2$ 时, 式 (17) 有唯一正解 $\zeta =$

$$\sqrt{\frac{-A_3}{A_1}}。$$

证明 (i) 当 $1 < a_3 \leq B_3$ 或 $a_3 \geq B_1$ 时, $A_1 > 0, A_2 > 0, A_3 \geq 0$ 或 $A_1 \leq 0, A_2 < 0, A_3 < 0$, 式 (17) 显然无正解 ζ ;

(ii) 当 $B_3 < a_3 < B_2$ 或 $B_2 < a_3 < B_1$ 时, $A_1 > 0, A_2 > 0, A_3 < 0$ 或 $A_1 > 0, A_2 < 0, A_3 < 0$, 式 (17)

有唯一正解 $\zeta = \frac{-A_2 + \sqrt{A_2^2 - 4A_1 A_3}}{2A_1}$;

(iii) 当 $a_3 = B_2$ 时, $A_1 > 0, A_2 = 0, A_3 < 0$, 式 (17) 有唯一正解 $\zeta = \sqrt{\frac{-A_3}{A_1}}$ 。

故引理 2 均得证。

引理 3 存在 $0 < \xi_1 < \xi_2 < \xi_3$, 使得 $B_1(\xi_1) = B_2(\xi_2) = B_3(\xi_3) = a_3$, 即

$$A_1(\xi_1) = A_2(\xi_2) = A_3(\xi_3) = 0$$

根据引理 2、引理 3 可知满足式 (15) - (16) 的 $\xi \in (\xi_1, \xi_3)$ 。

注 2 引入简记符号

$$C(\xi_3) = \frac{\xi_1 - \sinh \xi_1 \cosh \xi_1}{(a_4 \sinh \xi_1 + \cosh \xi_1)(a_4 \sinh \xi_1 - a_4 \xi_1 \cosh \xi_1 - \xi_1 \sinh \xi_1)}$$

引理 4 当 $\xi \in (\xi_1, \xi_3)$ 时, $A''_3 > 0$ 。

证明 当 $\xi \in (\xi_1, \xi_3)$ 时, 即 $a_3 a_4 < a_4 \cosh \xi + \sinh \xi$, 故

$$A''_3 = \xi \cosh \xi + \sinh \xi + 2a_4 \cosh \xi + a_4 \xi \sinh \xi - 2a_3 a_4 > \xi \cosh \xi + \sinh \xi + 2a_4 \cosh \xi + a_4 \xi \sinh \xi - 2a_4 \cosh \xi - 2 \sinh \xi = \xi \cosh \xi - \sinh \xi + a_4 \xi \sinh \xi > 0$$

引理 5 $\lim_{\xi \rightarrow \xi_1} \lim_{\zeta \rightarrow \xi_1} \zeta > 0$ 。

证明

$$\lim_{\xi \rightarrow \xi_1} \lim_{\zeta \rightarrow \xi_1} \zeta = \lim_{\xi \rightarrow \xi_1} \frac{-A_2 + \sqrt{A_2^2 - 4A_1 A_3}}{2A_1} = \lim_{\xi \rightarrow \xi_1} \frac{-A'_2 + (2A_2 A'_2 - 4A'_1 A_3 - 4A_1 A'_3)/2}{2A'_1} = \lim_{\xi \rightarrow \xi_1} \frac{A'_1 A_3 - A_2 A'_2}{A'_1 A_2}$$

由于

$$\lim_{\xi \rightarrow \xi_1} (A'_1 A_3 - A_2 A'_2) = \xi_1 - \sinh \xi_1 \cosh \xi_1$$

显然有 $\xi_1 - \sinh \xi_1 \cosh \xi_1 < 0$ 时, 且有 $\lim_{\xi \rightarrow \xi_1} A'_1 A_2 <$

0, 因此 $\lim_{\xi \rightarrow \xi_1} \zeta > 0$ 。

引理 6 $\lim_{\xi \rightarrow \xi_3} \zeta = 0$ 。

证明 当 $\xi = \xi_3$ 时, $A_1 > 0, A_2 > 0, A_3 = 0$, 有

$$\lim_{\xi \rightarrow \xi_3} \zeta = \lim_{\xi \rightarrow \xi_3} \frac{-A_2 + \sqrt{A_2^2 - 4A_1A_3}}{2A_1} = 0$$

2 稳态解的存在唯一性

定理 1 的证明 以下分三种情况证明:

(i) 当 $\xi \in (\xi_1, \xi_2)$ 时, 对式 (17) 式两边求导, 可得

$$2A_1\zeta\zeta' + A'_1\zeta^2 + A_2\zeta' + A'_2\zeta + A'_3 = 0$$

即

$$\zeta' = -\frac{A'_1\zeta^2 + A'_2\zeta + A'_3}{2A_1\zeta + A_2} = -\frac{A'_1\zeta^2 + A'_2\zeta + A'_3}{\sqrt{A_2^2 - 4A_1A_3}}$$

现在采用反证法证明 $\zeta' < 0$, 即先假设 $\zeta' \geq 0$, 则由上式可知 $k = A'_1\zeta^2 + A'_2\zeta + A'_3 \leq 0$, 另外, 由引理 4 可知 $A''_3 > 0$ 且显然有 $A''_1, A''_2 > 0$, 则

$$k' = A''_1\zeta^2 + 2A'_1\zeta\zeta' + A''_2\zeta + A_2'\zeta' + A''_3 > 0$$

故有

$$k = A'_1\zeta^2 + A'_2\zeta + A'_3 >$$

$$\lim_{\xi \rightarrow \xi_1} (A'_1\zeta^2 + A'_2\zeta + A'_3) =$$

$$\lim_{\xi \rightarrow \xi_1} \left(\frac{-A'_1(A_2\zeta + A_3)}{A_1} \right) + \lim_{\xi \rightarrow \xi_1} (A'_2\zeta + A'_3)$$

由于当 $\xi \rightarrow \xi_1$ 时, 有 $0 < -A'_1(A_2\zeta + A_3) < \infty$, $-\infty < A'_2\zeta + A'_3 < \infty, A_1 = 0$, 所以 $k > 0$, 矛盾, 故假设不成立。因此, 当 $\xi \in (\xi_1, \xi_2)$ 时, 由式 (17) 确定的 ζ 满足 $\zeta' < 0$ 。

(ii) 当 $\xi = \xi_2$ 时, $A_2 = 0, A_1 > 0, A'_1 > 0, A_3 < 0, A'_3 = 0$, 故 $A_1\zeta^2 + A_3 = 0$, 即 $\zeta^2 = \frac{-A_3}{A_1}$, 对其

$$两边求导, 可得 2\zeta\zeta' = \frac{A'_1A_3}{A_1^2} < 0, 故 \zeta' < 0。$$

(iii) 当 $\xi \in (\xi_2, \xi_3)$ 时, $A'_1 > 0, A'_2 > 0, A'_3 > 0$, 故 $\zeta' = -\frac{A'_1\zeta^2 + A'_2\zeta + A'_3}{\sqrt{A_2^2 - 4A_1A_3}} < 0$ 。

综上所述, 且 ζ' 显然连续, 故当 $\xi \in (\xi_1, \xi_3)$ 时, 由式 (17) 确定的 ζ 满足 $\zeta' < 0$ 。

定理 2 的证明: 由定理 1 可知当 $\xi \in (\xi_1, \xi_3)$ 时, $\zeta' < 0$, 故

$$\left(\frac{\xi}{\zeta}\right)' = \frac{\zeta - \zeta'\xi}{\zeta^2} > 0,$$

$$\left(\frac{\eta}{\zeta}\right)' = \left(1 + \frac{\xi}{\zeta}\right)' = \left(\frac{\xi}{\zeta}\right)' > 0,$$

$$\left(\frac{\xi}{\eta}\right)' = \frac{\zeta - \zeta'\xi}{(\xi + \zeta)^2} > 0,$$

$$\left(\frac{\xi^2}{\eta\zeta}\right)' = \left(\frac{\xi}{\eta} \cdot \frac{\xi}{\zeta}\right)' = \left(\frac{\xi}{\eta}\right)' \left(\frac{\xi}{\zeta}\right) + \left(\frac{\xi}{\eta}\right) \left(\frac{\xi}{\zeta}\right)' > 0$$

定理 3 的证明: 式 (19) 可改写为

$$\frac{f(\xi)}{\xi^3} = \frac{\xi}{\eta} \cdot \frac{\xi}{\zeta}.$$

$$\left[\frac{1}{3} \cdot \frac{\xi^2}{\eta\zeta} \left(3 \cdot \frac{\xi \cosh \xi - \sinh \xi}{\xi^3} - a_1\right) + \left(\frac{\sinh \xi}{\xi} - a_1\right)\right] - a_2 \quad (20)$$

先证存在性: 当 $\xi > 0$ 时, $\left(3 \cdot \frac{\xi \cosh \xi - \sinh \xi}{\xi^3}\right)' > 0$, 故

$$a_1 < 3 \cdot \frac{\xi_1 \cosh \xi_1 - \sinh \xi_1}{\xi_1^3} < 3 \cdot \frac{\xi_3 \cosh \xi_3 - \sinh \xi_3}{\xi_3^3}$$

由引理 6, 得

$$f(\xi_3) = \frac{1}{3} \cdot \xi_3^3 \left(3 \cdot \frac{\xi_3 \cosh \xi_3 - \sinh \xi_3}{\xi_3^3} - a_1\right) > 0$$

又

$$a_2 > \frac{1}{C^3(\xi_1)} [\xi_1 \cosh \xi_1 - \sinh \xi_1 - \frac{a_1}{3} \xi_1^3 +$$

$$C(\xi_1)(\xi_1 \sinh \xi_1 - a_1 \xi_1^2) + C^2(\xi_1)(\sinh \xi_1 - a_1 \xi_1)]$$

结合引理 5, 可知

$$\lim_{\xi \rightarrow \xi_1} f(\xi) < 0$$

因此, 式 (15) - (16) 式至少存在一个解。

再证唯一性: 当 $\xi > 0$ 时, $\left(\frac{\sinh \xi}{\xi}\right)' > 0$, 且有

$$\frac{\sinh \xi}{\xi} > 3 \cdot \frac{\xi \cosh \xi - \sinh \xi}{\xi^3}, 故$$

$$a_1 < 3 \cdot \frac{\xi_1 \cosh \xi_1 - \sinh \xi_1}{\xi_1^3} < \frac{\sinh \xi_1}{\xi_1}$$

$$则当 \xi \in (\xi_1, \xi_3) 时, 3 \cdot \frac{\xi_1 \cosh \xi_1 - \sinh \xi_1}{\xi_1^3} - a_1 > 0,$$

$$\frac{\sinh \xi}{\xi} - a_1 > 0。又由式 (20) 结合定理 2 可知, 当$$

$$\xi \in (\xi_1, \xi_3) 时, \left(\frac{f(\xi)}{\xi^3}\right)' > 0。$$

因此, 式 (15) - (16) 存在唯一解。

参考文献:

- [1] GREENSPAN H P. Models for the growth of a solid tumor by diffusion [J]. *Studies in Applied Mathematics*, 1972, 51(4): 317–340.
- [2] GREENSPAN H P. On the growth and stability of cell cultures and solid tumors [J]. *Journal of Theoretical Biology*, 1976, 56(1): 229–242.
- [3] FRIEDMAN A, REITICH F. Analysis of a mathematical model for the growth of tumors [J]. *Journal of Mathematical Biology*, 1999, 38(3): 262–284.
- [4] CUI S, FRIEDMAN A. Analysis of a mathematical model of the effect of inhibitors on the growth of tumors [J]. *Acta Mathematicae Applicatae Sinica*, 2000, 164(2): 103–137.
- [5] FRIEDMAN A, LAM K Y. Analysis of a free-boundary tumor model with angiogenesis [J]. *Journal of Differential Equations*, 2015, 259(12): 7636–7661.
- [6] FRIEDMAN A, LAM K Y. On the stability of steady states in a granuloma model [J]. *Journal of Differential Equations*, 2014, 256(11): 3743–3769.
- [7] 张久远,冯兆永,刘成霞,等. 关于肿瘤细胞破坏并入侵正常组织或细胞质基质的数学模型的分析[J]. 中山大学学报(自然科学版), 2013, 52(3): 48–54.
- [8] 丛百利,冯兆永,卫雪梅. 一个免疫细胞抑制肿瘤免疫逃逸模型整体解的存在唯一性[J]. 中山大学学报(自然科学版), 2015, 54(3): 36–43.
- [9] BYRNE H M, CHAPLAIN M A. Growth of nonnecrotic tumors in the presence and absence of inhibitors [J]. *Mathematical Biosciences*, 1995, 130(2): 151–181.
- [10] BYRNE H M, CHAPLAIN M A. Growth of necrotic tumors in the presence and absence of inhibitors [J]. *Mathematical Biosciences*, 1996, 135(2): 187–216.
- ZHANG J Y, FENG Z Y, LIU C X, et al. Analysis of a mathematical modeling of cancer cell breakout and invasion of normal tissue or extracellular matrix [J]. *Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni*, 2013, 52(3): 48–54.
- CONG B L, FENG Z Y, WEI X M. Existence and uniqueness of global solution for a model of immune cells inhibiting tumor immune evasion [J]. *Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni*, 2015, 54(3): 36–43.