一个肿瘤化学治疗空间结构模型的定性分析*

高帅帅[1]，卫雪梅[1]，冯兆永[2]
（1. 广东工业大学应用数学学院，广东 广州 510006；
2. 中山大学数学与计算科学学院，广东 广州 510275）

摘　要：研究了一个肿瘤化学治疗反应的空间结构的数学模型，这是一个动力系统模型，它是偏微分方程的自由边界问题。假设肿瘤的繁殖和死亡由局部药物浓度决定。在一些条件下，通过运用抛物方程的 L^p 理论、压缩映像原理证明了这个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。在另外一些条件下，通过运用反应扩散方程的上、下解方法，得到了：当 $0 < w \leqslant w^*$ 时，此模型没有稳态解；当 $w^* < w < \bar{w}$ 时，此模型有唯一的稳态解 (w_s, R_s)。

关键词：肿瘤生长；自由边界问题；化学治疗；整体解；稳态解
中图分类号：O175. 2　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：0529 - 6579（2012）02 - 0030 - 05

Analysis of a Mathematical Model of the Response of Spatially Structured Tumors to Chemotherapy Model

GAO Shuaishuai[1], *WEI Xuemei*[1], *FENG Zhaoyong*[2]
（1. Institute of Applied Mathematics, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510006, China;
2. School of Mathematics and Computational Science, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China）

Abstract: A mathematical model of the response of spatially structured tumors to chemotherapy: drug kinetics is studied. The model is a free boundary problem of a partial differential equation. The tumor is assumed to comprise a single cell population which reproduces and dies at a rate dependent on the local drug concentration. By using the method of the L^p -theory for parabolic equations, the Banach fixed point theorem and the extensions method under some general conditions, it is proved that this problem has a unique global solution. And then, by applying upper and lower solution method in the theory of reaction diffusion equations under some other general conditions to obtain the stationary solution. It is proved that if $0 < w \leqslant w^*$, there is no stationary solution; If $w^* < w < \bar{w}$, there is a unique stationary solution $(w_s(r), R_s)(R_s > 0)$.

Key words: tumor growth; free boundary problem; chemotherapy; global solution; stationary solution

早在 20 世纪 70 年代人们就发现，肿瘤生长的基本规律在数学上可表述为偏微分方程的自由边界问题[1-2]。在生物和医学中，很多关于体内和体外肿瘤细胞生长的模型已被提出。随着人们研究的深入，考虑的参量越来越多，描述的肿瘤生长的自由边界问题的形式也越来越复杂。目前，关于这些自由边界问题的严格数学分析正在逐步深入地进行着，并且已经得到很多有意义的结果[3-9]。

本文研究了一个肿瘤化学治疗反应的空间结构模型。这个模型是 Norris 等在文［10］中提出来

* **收稿日期**：2011 - 05 - 19
基金项目：国家自然科学基金资助项目（11171357）；广州市科技计划资助项目（2010C6 - I00011）；教育部留学回国人员科研启动基金资助项目
作者简介：高帅帅（1986 年生），女，硕士生；**通讯作者**：卫雪梅；E-mail：wxm_gdut@ 163. com

的。这里假设肿瘤生长模型是连续的（i. e. 繁殖和死亡的过程是连续的），肿瘤细胞球体对称且是不可压缩的，药物按比例浓度抑制细胞生长。这是一个简单的肿瘤细胞生长模型，它使药物的化学治疗的效果尽可能的明显。这实质上是一个偏微分方程的自由边界问题。这个问题的具体模型如下：

$$\frac{1}{r^2}\frac{\partial}{\partial r}(r^2 v)=k_n-k(w),\ 0<r\leqslant S(t),\ t>0 \quad (1)$$

$$\frac{\partial w}{\partial t}+\frac{1}{r^2}\frac{\partial}{\partial r}(r^2 vw)=\frac{1}{\beta r^2}\frac{\partial}{\partial r}(r^2\frac{\partial w}{\partial r})-\frac{k(w)}{\beta\alpha},$$
$$0<r<S(t),t>0 \quad (2)$$

$$\frac{\mathrm{d}S(t)}{\mathrm{d}t}=v(S(t),t),\ t>0 \quad (3)$$

$$S(0)=1,w(r,0)=w_0(r),0\leqslant r\leqslant S(t) \quad (4)$$

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

$$w(S(t),t)=w(t),\ t>0 \quad (6)$$

其中 v,w,S 是未知函数，它们分别代表活肿瘤细胞移动速度、药物浓度和肿瘤细胞球体半径，k_n 为细胞净繁殖率（i. e. k_n = 细胞繁殖率-细胞死亡率），k_n 是正常数。且 $\beta=k_0r_0^2/D_w$，$\alpha=D_w\alpha_0w_0V_L/(k_0r_0^2)$ 是无量纲参数，其中 k_0 是在理想状况下（i. e. 在养分充足、空间自由、细胞增殖不受阻碍的条件下）的细胞繁殖率，r_0 是肿瘤的初始半径，D_w 是药物扩散系数，α_0 是与药物降解率有关的细胞杀伤率，w_0 外部最高药物浓度，V_L 单个活肿瘤细胞的平均体积，k_0，r_0，D_w，w_0，V_L 是正常数，从而 β,α 也是正常数。考虑了两种不同形式的药物效用函数 $k(w)$：

$$k(w)=\begin{cases}\mu w, & \text{case}(\text{Ⅰ})\\ \mu w/(k_d+w), & \text{case}(\text{Ⅱ})\end{cases}$$

其中 μ 是药物效用函数，k_d 是一个临界药物浓度。易知 Case(Ⅰ) 线性动力系统和 Case(Ⅱ) 米氏动力系统有不同的形式，显然 $k(w)$ 是 Lipschitz 连续的。

本文的主要目的是对这个非线性问题做严格的数学分析。我们将讨论以下 3 个问题：①局部解的存在唯一性；②整体解的存在唯一性；③稳态解的分布。

在第 1－3 节中，将在下面的假设下讨论整体解的存在唯一性：

(A_1) $0\leqslant w(t)\leqslant\bar{w}$，其中 $\bar{w}$ 是一个正常数；

(A_2) $w_0(r)$ 在 $0\leqslant r\leqslant S(t)$ 时是连续可微的，$w'_0(r)$ 是 Lipschitz 连续的，i. e. $w(r)\in W^{2,\infty}(0,T)$。

在第 4 节中将在下面假设下讨论稳态解的分布：

(B_1) $f\in C^1[0,\infty)$，$f'(w)>0$，$f(0)=0$（即对 $\forall w>0$，有 $f(w)>0$），其中 $f(w)$ 如第 4 节中定义）。

(B_2) $g\in C^1[0,\infty)$，$g'(w)<0$ 且在任意的区间上不恒等于零，且存在 $w^*>0$ 使得 $g(w^*)=0$（即当 $0<w\leqslant w^*$ 时，$g(w)>0$；当 $w^*<w<\bar{w}$ 时，$g(w)<0$），其中 $g(w)$ 如第 1 节中定义。

$(\mathrm{B}_3)=(\mathrm{A}_2)$。

本文主要结果如下：

定理 1　假设条件 (A_1)，(A_2) 满足，则对任意的 $T>0$，系统 (1)－(6) 存在唯一的整体解 $(S(t),w(r,t))$，当 $0\leqslant t\leqslant T$ 时，$S(t)\in C^1[0,T]$，且 $0\leqslant w(r,t)\leqslant\bar{w}$。

定理 2　假设条件 (B_1)，(B_2) 和 (B_3) 满足，则下列结论成立：

(i) 当 $g(\bar{w})<0$ 时，或者等价地说 $w^*<w<\bar{w}$ 时，系统 (1)－(6) 有唯一的稳态解。

(ii) 当 $g(\bar{w})>0$ 时，或者等价地说 $0<w\leqslant w^*$ 时，系统 (1)－(6) 没有稳态解。

1　问题的简化

将 (1) 代入 (2) 可得一个等价的问题如下

$$\frac{1}{r^2}\frac{\partial}{\partial r}(r^2 v)=g(w),0<r\leqslant S(t),t>0 \quad (7)$$

$$\frac{\partial w}{\partial t}+v\frac{\partial w}{\partial r}=\frac{1}{\beta r^2}\frac{\partial}{\partial r}(r^2\frac{\partial w}{\partial r})-g(w)w-h(w),$$
$$0<r<S(t),t>0 \quad (8)$$

$$\frac{\mathrm{d}S(t)}{\mathrm{d}t}=v(S(t),t),t>0 \quad (9)$$

$$S(0)=1,w(r,0)=w_0(r),0\leqslant r\leqslant S(t) \quad (10)$$

$$v(0,t)=0,\frac{\partial w}{\partial r}(0,t)=0,t>0 \quad (11)$$

$$w(S(t),t)=w(t),\ t>0 \quad (12)$$

其中

$$g(w)=k_n-k(w),h(w)=k(w)/(\beta\alpha)$$

显然 $g(w)$ 和 $h(w)$ 是 Lipschitz 连续的。

作变量替换

$$z=\frac{r}{S(t)},\tau=\int_0^t\frac{\mathrm{d}\rho}{S^2(\rho)} \quad (13)$$

并记

$$u(z,\tau)=S(t)v(r,t),\quad \eta(\tau)=S(t),\quad n(z,\tau)=w(z,t)$$

则自由边界问题 (7)－(12) 转换为在固定区域 $\{(z,\tau)\,|0\leqslant z\leqslant 1,\tau\geqslant 0\}$ 上的初边值问题如下：

$$\frac{1}{z^2}\frac{\partial}{\partial z}(z^2u) = \eta^2(\tau)g(n),0 < z < 1,\tau > 0 \tag{14}$$

$$u(0,\tau) = 0,\tau > 0 \tag{15}$$

$$\frac{\partial n}{\partial \tau} + d(z,\tau)\frac{\partial n}{\partial z} = \frac{1}{\beta z^2}\frac{\partial}{\partial z}(z^2\frac{\partial n}{\partial z}) - p(\eta,n)n - q(\eta,n),0 < z < 1,\tau > 0 \tag{16}$$

$$\frac{d\eta(\tau)}{d\tau} = \eta(\tau)u(1,\tau),\tau > 0 \tag{17}$$

$$\eta(0) = 1,n(z,0) = n_0(z),0 < z < 1 \tag{18}$$

$$\frac{\partial n}{\partial z}(0,\tau) = 0,\tau > 0 \tag{19}$$

$$n(1,\tau) = n(\tau),\tau > 0 \tag{20}$$

其中

$$d(z,\tau) = u(z,\tau) - zu(1,\tau)$$

且

$$p(\eta,n) = \eta^2(\tau)g(n),q(\eta,n) = \eta^2(\tau)h(n) \tag{21}$$

上面的结果可以总结为如下引理。

引理 1 在变量替换（13）下，初边值问题(14)－(20)与自由边界问题(7)－(12)是等价的。

2 基本引理

下面我们将介绍一个基本引理，首先引进一些记号：

（i）记 $Q_T = \{(z,\tau) | 0 < z < 1,0 < \tau < T\},T > 0$;

（ii）对 $1 \leqslant p < \infty$，记 $W_p^{2,1}(Q_T)$ 为抛物区域 Q_T 上的 t 向异性 Sobolev 空间，i. e.

$W_p^{2,1}(Q_T) = \{u \in L^p(Q_T) | \partial_x^m\partial_t^k \in L^p(Q_T),m+2k \leqslant 2\}$

具有范数 $\| u \|_{W_p^{2,1}(Q_T)} = \sum_{m+2k\leqslant 2} \| \partial_x^m\partial_t^k u \|_p$，其中 $\|\cdot\|_p$ 代表 L^p 范数；

（iii）对 $p > \frac{5}{2}$，记 $D_p(0,1)$ 为 $t = 0$ 时 $W_p^{2,1}(Q_T)$ 的迹空间，i. e. $\varphi \in D_p(0,1)$ 当且仅当 $\exists u \in W_p^{2,1}(Q_T)$，使得 $u(\cdot,0) = \varphi$。定义 $D_p(0,1)$ 中的范数如下：

$$\| \varphi \|_{D_p(0,1)} = \{T^{-\frac{1}{p}} \| u \|_{W_p^{2,1}(Q_T)} | u \in W_p^{2,1}(Q_T), u(\cdot,0) = \varphi)\}$$

由于 $p > \frac{5}{2}$ 时，$W_p^{2,1}(Q_T)$ 连续嵌入到 $C(Q_T)$。而且，显然如果 $\varphi \in W^{2,p}(0,1)$，则 $\varphi \in D_p(0,1)$ 且 $\| \varphi \|_{D_p(0,1)} \leqslant \| \varphi \|_{W^{2,p}(0,1)}$。

引理 2 假设 $D(z,\tau),a(z,\tau),b(z,\tau)$，和 $f(z,t)$ 是区间 $[0,1] \times [0,T](T > 0)$ 上的有界连续函数，且 $D(z,t)$ 有一个正的下界。假设 $w(\tau) \in W^{2,p}(0,T),w_0(r) \in D_p(0,1),\frac{5}{2} < p < \infty$。记 $Q_T = \{(z,\tau) | 0 < z < 1,0 < \tau < T\}$. 则初值问题

$$\frac{\partial w}{\partial \tau} = D(z,\tau)\frac{\partial^2 w}{\partial z^2} + a(z,\tau)\frac{\partial w}{\partial z} + b(z,\tau)w + f(z,\tau),$$
$$0 < z \leqslant 1,0 < \tau \leqslant T,$$
$$\frac{\partial w}{\partial z}(0,\tau) = 0,w(1,\tau) = w(\tau),0 < \tau < T,$$
$$w(z,0) = w_0(z),0 \leqslant z \leqslant 1$$

有唯一的解 $w(z,\tau) \in W_p^{2,1}(Q_T)$。且存在一个依赖于 $p,T,\| a \|_\infty,\| b \|_\infty$，$D$ 的连续模和 D 的下界的常数 $C_p(T)$，对在一定范围内 T 的所有的有界集满足

$$\| w \|_{W_p^{2,1}(Q_T)} \leqslant C_p(T)(\| w(\tau) \|_{W^{2,p}(0,T)} + \| w_0(z) \|_{D_p(0,1)} + \| f \|_p)$$

且有如下估计：

$$\| w \|_\infty \leqslant \max\{\| w(t) \|_\infty,\| w_0 \|_\infty\} + Te^{d_0T}\| f \|_\infty$$

其中

$$d_0 = \begin{cases} 0, & b \leqslant 0, \\ \max_{\bar{Q}_T} b, & \text{其它} \end{cases}$$

证明 参见文献[3]。

3 整体解的存在唯一性

3.1 局部解的存在唯一性

这部分将证明系统(14)－(20)有唯一的整体解。先通过运用压缩映像原理证明系统(14)－(20)有唯一的局部解。由 $g(w),h(w)$ 是 Lipschitz 连续的和（21）知 p 和 q 是 Lipschitz 连续的。记

$$A = \max\{|g(n)| |0 \leqslant n \leqslant \bar{w}\}$$

对给定的 $T > 0$，引进度量空间 (X_T,d) 如下：X_T 由向量函数 $(\eta,n) = (\eta(\tau),n(z,\tau))$ $(0 \leqslant z \leqslant 1, 0 \leqslant \tau \leqslant T)$ 组成，满足如下条件：

（i）$\eta(\tau) \in C[0,T],\eta(0) = 1,\frac{1}{2} \leqslant \eta(\tau) \leqslant 2$ $(0 \leqslant \tau \leqslant T)$;

（ii）$n(z,\tau) \in C([0,1] \times [0,T]),n(z,0) = n_0(z)$, $n(1,\tau) = n(\tau)$ 和 $0 \leqslant n \leqslant \bar{w},0 \leqslant z \leqslant 1,0 \leqslant \tau \leqslant T$。

定义 X_T 中的度量 d 为

$$d((\eta_1,n_1),(\eta_2,n_2)) = \| \eta_1 - \eta_2 \|_\infty + \| n_1 - n_2 \|_\infty,$$
$$0 \leqslant z \leqslant 1,0 \leqslant \tau \leqslant T$$

显然 (X_T,d) 是一个完备度量空间。由式（14）－（15）可得

$$u(z,\tau) = \frac{\eta^2(\tau)}{z^2}\int_0^z g(n)s^2\mathrm{d}s \tag{22}$$

定义一个映射 $F:(\eta(\tau),n(z,\tau)) \to (\tilde{\eta}(\tau),\tilde{w}(z,\tau))$

如下：

$$\frac{\mathrm{d}\tilde{\eta}(\tau)}{\mathrm{d}\tau} = \tilde{\eta}(\tau)u(1,\tau),\tau > 0 \qquad (23)$$

$$\tilde{\eta}(0) = 1 \qquad (24)$$

$$\frac{\partial\tilde{w}}{\partial\tau} + d(z,\tau)\frac{\partial\tilde{w}}{\partial z} = \frac{1}{\beta z^2}\frac{\partial}{\partial z}(z^2\frac{\partial\tilde{w}}{\partial z}) - p(\eta,n)\tilde{w} - q(\eta,n),0 < z < 1,\tau > 0 \qquad (25)$$

$$\frac{\partial\tilde{w}}{\partial\tau}(0,\tau) = 0,\tilde{w}(1,\tau) = w(\tau),\tau > 0 \qquad (26)$$

$$\tilde{w}(z,0) = w_0(z),0 \leqslant z \leqslant 1 \qquad (27)$$

首先证明 F 是 X_T 到 X_T 上的映射。

若 $(\eta(\tau),n(z,\tau)) \in X_T$，考虑问题（23）－（24），显然有唯一解 $\tilde{\eta}(\tau) \in C^1[0,T]$：

$$\tilde{\eta}(\tau) = \mathrm{e}^{\int_0^\tau u(1,\rho)\mathrm{d}\rho},0 \leqslant \tau \leqslant T \qquad (28)$$

考虑问题（22），利用 $|g(n)| \leqslant A$ 和 $\frac{1}{2} \leqslant \eta(\tau) \leqslant 2$，可得

$$|u(1,\tau)| \leqslant \frac{4}{3}A \qquad (29)$$

结合式（28）得

$$0 < \mathrm{e}^{-\frac{4}{3}AT} \leqslant \tilde{\eta}(\tau) \leqslant \mathrm{e}^{\frac{4}{3}AT},\quad 0 \leqslant \tau \leqslant T$$

当 $T > 0$ 且足够小时，满足 $\mathrm{e}^{\frac{4}{3}AT} \leqslant 2$，此时 $\frac{1}{2} \leqslant \tilde{\eta}(\tau) \leqslant 2$，因此 $\tilde{\eta}(\tau)$ 满足条件（i）。

考虑问题（25）－（27），由引理 2 知它有唯一解 $\tilde{w} \in W_p^{2,1}(Q_T)$。在 $p > \frac{5}{2}$ 时，利用嵌入定理 $W_p^{2,1}(Q_T) \subset C^{\lambda,\frac{\lambda}{2}}(Q_T)(p > \frac{5}{2},\lambda = 2 - \frac{5}{p})$，易知 $\tilde{w} \in C(Q_T)$。由最大值原理知 $0 \leqslant \tilde{w} \leqslant \bar{w}$。因此 $\tilde{w}$ 满足条件（ii）。而且

$$\left\| \frac{\partial\tilde{w}}{\partial z} \right\|_\infty \leqslant C(T) \qquad (30)$$

这就证明了 $(\tilde{\eta}(\tau),\tilde{w}(z,\tau)) \in X_T$，所以 F 是 X_T 到 X_T 上的映射。

其次要证当 T 充分小时，映射 F 是压缩的。设 $(\eta_i,n_i) \in X_T,i = 1,2$，则

$$u_i(z,\tau) = \frac{\eta_i^2(\tau)}{z^2}\int_0^z g(n)s^2\mathrm{d}s \qquad (31)$$

$$d_i(z,\tau) = u_i(z,\tau) - zu_i(1,\tau),$$

$$(\tilde{\eta}_i,\tilde{w}_i) = F(\eta_i,n_i),$$

$$d = d((\eta_1,n_1),(\eta_2,n_2))$$

由式（31），$g(n)$ 的 Lipschitz 连续性，$|g(n)| \leqslant A$ 和 $|\eta(\tau)| < 2$，计算可得

$$|u_1(z,\tau) - u_2(z,\tau)| \leqslant C(T)d \qquad (32)$$

利用（28），有

$$\|\tilde{\eta}_1 - \tilde{\eta}_2\|_\infty \leqslant TC(T)d \qquad (33)$$

然后考虑(25)－(27)式，$\tilde{w}_* = \tilde{w}_1 - \tilde{w}_2$，有

$$\frac{\partial\tilde{w}_*}{\partial\tau} + d_1(z,\tau)\frac{\partial\tilde{w}_*}{\partial z} = \frac{1}{\beta z^2}\frac{\partial}{\partial z}(z^2\frac{\partial\tilde{w}_*}{\partial z}) - p(\eta_1,n_1)\tilde{w}_* + F(z,\tau),0 < z < 1,\tau > 0 \qquad (34)$$

$$\frac{\partial\tilde{w}_*}{\partial z}(0,\tau) = 0,\tilde{w}_*(1,\tau) = 0,\tau > 0 \qquad (35)$$

$$\tilde{w}_*(z,0) = 0,0 \leqslant z \leqslant 1 \qquad (36)$$

其中

$$F(z,\tau) = -[d_1(z,\tau) - d_2(z,\tau)]\frac{\partial\tilde{w}_2}{\partial z} - [p(\eta_1,n_1) - p(\eta_2,n_2)]\tilde{w}_2 - [q(\eta_1,n_1) - q(\eta_2,n_2)]$$

利用式（30）、式（32），$\tilde{w}_2$ 的有界性及 p，q 的 Lipschitz 连续性，可得

$$\|F\|_\infty \leqslant C(T)d \qquad (37)$$

对问题(34)－(36)应用引理 2，再结合式（37）可得

$$\|\tilde{w}_1 - \tilde{w}_2\|_\infty \leqslant T\|F\|_\infty \leqslant TC(T)d \qquad (38)$$

结合式（33）、式（38），可以推出

$$d((\eta_1,n_1),(\eta_2,n_2)) \leqslant TC(T)d$$

因此，当 T 足够小时满足 $TC(T)d < 1$，此时 F 为压缩映射。

应用 Banach 不动点定理，可知当 T 足够小时 F 在 X_T 中有唯一的不动点 $(\eta(\tau),n(z,\tau))$，它是系统(14)－(20)的局部唯一解，其中 $0 \leqslant \tau \leqslant T$。

定理 3　条件（A_1）和（A_2）满足，当 $0 < t \leqslant \delta$ 时，系统（23）－（27）有唯一解。

3.2　整体解的存在唯一性

定理 4　系统（14）－(20) 的解对所有的 $t \geqslant 0$ 都存在。

证明　由式（17）和式（29）得

$$-\frac{4}{3}A \leqslant \frac{\mathrm{d}\eta'(\tau)}{\mathrm{d}\tau} \leqslant \frac{4}{3}A,0 \leqslant \tau < T \qquad (39)$$

其中 $A = \max\{|g(n)|\,|0 \leqslant n \leqslant \bar{w}\}$。从而可以推出

$$\mathrm{e}^{-\frac{4}{3}AT} \leqslant \eta(\tau) \leqslant \mathrm{e}^{\frac{4}{3}AT},0 \leqslant \tau < T \qquad (40)$$

由引理 2 知

$$\|n\|_{W_p^{2,1}(Q_T)} \leqslant C(p,T) \qquad (41)$$

假设解不是对于所有的 $t \geqslant 0$ 都存在，则存在有限的 $T^* > 0$，使得解的最大存在区间为 $[0,T^*)$，由式(39)－(41)可知 $\|\eta(\tau)\|_{L^\infty([0,T^*))}$，$\|\eta'(\tau)\|_{L^\infty([0,T^*))}$，$\|n\|_{W_p^{2,1}(Q_T)}$ 是有限的。由以上证明可知，对 $\forall t_0 > 0,\exists\delta > 0$，使系统(14)－(20)在区间 $[t_0,t_0 + \delta)$ 上存在唯一解。由解的唯一性可知，这些解在公共定义的区间上相等，说明

解可以延拓到区间 $[0,T^*+\delta)$，与假设矛盾。故整体解存在且唯一。

由系统(14)－(20)与系统(1)－(6)的等价性得知，系统(1)－(6)的整体解存在且唯一。因此，定理 1 得证。

4 稳态解

考虑如下边值问题：

$$\Delta_r W = \lambda f(W), 0 < r < 1 \quad (42)$$

$$\left.\frac{\partial W}{\partial r}\right|_{r=0} = 0, w|_{r=1} = \bar{w} \quad (43)$$

其中 λ 是一个非负参数。

引理 3 假设条件（B_1）满足，则对任意的 $\lambda > 0$，问题（42）－（43）有唯一的解 $W = W(r,\lambda)$ 满足条件

$$0 < W(r,\lambda) < \bar{w}, 0 < r < 1, \lambda > 0 \quad (44)$$

证明 令 $\tilde{w} = \bar{w}$, $\hat{w} = 0$, 则易见成立

$$-\Delta_r \hat{w} + \lambda f(\hat{w}) \leqslant 0 \leqslant -\Delta_r \tilde{w} + \lambda f(\tilde{w}), 0 < r < 1$$

因此 $\tilde{w} = \bar{w}$, $\hat{w} = 0$ 是(42)－(43)的一对上、下解。故由上下解原理（见文献［11］）知问题(42)－(43)存在古典解且（44）成立。由 f 是单调递增的可得其解的唯一性。引理 3 得证。

显然（$w_s(r), R_s$）为(1)－(6)的稳态解当且仅当它满足如下两点边值问题：

$$\Delta_r w_s = f(w_s), 0 < r \leqslant R_s \quad (45)$$

$$w'_s(0) = 0, w_s(R_s) = \bar{w} \quad (46)$$

$$\frac{1}{r^2}\int_0^{R_s} g(w_s)s^2 \mathrm{d}s = 0 \quad (47)$$

引进一个函数

$$F(S) = \int_0^1 g(W(\frac{r}{R_s}, R_s^2))r^2 \mathrm{d}r, S > 0$$

引理 4 问题(45)－(47)有解（$w_s(r), R_s$）($R_s > 0$) 当且仅当方程 $F(S) = 0$ 有一个正根 R_s。而且当 R_s 是这样的根时，(45)－(47)的解为 R_s 和

$$w_s = W(\frac{r}{R_s}, R_s^2), 0 < r \leqslant R_s \quad (48)$$

证明 必要性。已知 R_s 是(45)－(46)的解由（48）给出时，将（48）代入（47）可得 $F(R_s) = 0$。

充分性。给定 $R_s > 0$，显然（48）是（45）－（46）的解，故若 R_s 是 $F(S) = 0$ 的正根，显然由（48）和 R_s 得到的（$w_s(r), R_s$）为（45）－（47）的解。

引理 5 假设条件（B_1）和（B_2）满足，且 $g(\bar{w}) < 0$，则 $F(S)$ 存在正根，且

$$\lim_{S\to 0} F(S) = \frac{1}{3}g(\bar{w}), \lim_{S\to\infty} F(S) = \frac{1}{3}g(0) \quad (49)$$

证明 由于 $W(r,0) = \bar{w}$, 故

$$\lim_{S\to 0} F(S) = \int_0^1 g(\bar{w})s^2 \mathrm{d}s = \frac{1}{3}g(\bar{w}) < 0,$$

$$\lim_{S\to\infty} F(S) = \int_0^1 g(w)s^2 \mathrm{d}s = \frac{1}{3}g(0) > 0$$

所以式（49）成立。由介值定理可得，存在 $R_s > 0$ 使 $F(R_s) = 0$。

利用以上引理可得到定理2，下面将给出证明。

证明 （i）由引理 3 和引理 5 易得结论。

（ii）由于 $g(\bar{w})$ 是 $g(w)$ 的最小值，且 $g(w)$ 不恒等于 $g(\bar{w})$，可得 $F(S) > \frac{1}{3}g(\bar{w}) > 0$ 对任意的 $S > 0$ 都成立。此时系统(1)－(6)没有稳态解。

参考文献：

［1］ GREENSPAN H. Models for the growth of solid tumors by diffusion［J］. Stud Appl Math, 1972, 51: 317－340.

［2］ GREENSPAN H. On the growth and stability of cell cultures and solid tumors［J］. Theor Biol, 1976, 56: 229－242.

［3］ CUI S. Analysis of a free boundary problem modeling tumor［J］. Acta Math Sin Engl Ser, 2005, 21: 1071－1082.

［4］ FRIEDMAN A, REITICH F. Analysis of a mathematical model for the growth of tumors［J］. Math Biol, 1999, 38: 262－284.

［5］ FRIEDMAN A. Mathematical analysis and challenges arising from models of tumor growth［J］. Math Models Appl Sci, 2007, 17: 1751－1771.

［6］ FRIEDMAN A. Free boundary problems associated from models of tumor growth［J］. Math Model Nat Phenom, 2009, 4(3): 134－155.

［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, 26(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, 27(4): 648－659.

［9］ WEI X, CUI S. Global well-posedness for a drug transport model in tumor multicell spheroids［J］. Math and Computer Modelling, 2007, 45: 553－563.

［10］ NORRIS E S, KING J R, BYRNE H M. Modelling the response of spatially structured tumors to chemotherapy: drug kinetics［J］. Math Comp Mod, 2006, 43: 820－837.

［11］ 叶其孝,李正元. 反应扩散方程引论［M］. 北京:科学出版社, 1990: 115－118.