

基于计算思维的 生物数学模型分析研究

张娜 著

清华大学出版社





基于计算思维的 生物数学模型分析研究

张 娜 著

清华大学出版社
北 京

内 容 简 介

首先, 本书定性分析了对于不同类型细胞具有不同趋化反应和不同随机扩散率的肿瘤生长数学模型。利用压缩映射原理、上下解方法和抛物方程的 L^p 理论, 证明该模型局部解的存在唯一性, 并利用先验估计技巧和延拓方法, 得到整体解的存在唯一性。

其次, 本书定性分析两物种抛物-抛物排斥趋化模型。利用压缩映射不动点定理和先验估计技巧, 先证明该模型在二维空间中存在唯一且有界的整体光滑解。进一步, 通过合适的 Lyapunov 泛函证明了该整体解指数收敛到常数稳态解。

最后, 研究基于非局部粘附项的癌细胞浸润组织数学模型, 假设初始数据充分光滑, 证明了该模型存在唯一且有界的整体光滑解。进一步, 在忽略基质重组的假设下, 证明当时间 $t \rightarrow \infty$ 时, 该模型的解在 L^∞ 意义下收敛到一个非零常数稳态解。

本书封面贴有清华大学出版社防伪标签, 无标签者不得销售。

版权所有, 侵权必究。侵权举报电话: 010-62782989 13701121933

图书在版编目(CIP)数据

基于计算思维的生物数学模型分析研究/张娜著. —北京: 清华大学出版社, 2017
ISBN 978-7-302-47064-9

I. ①基… II. ①张… III. ①生物数学-数学模型-研究 IV. ①Q-332

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 115212 号

责任编辑: 贾 斌 薛 阳

封面设计: 何凤霞

责任校对: 焦丽丽

责任印制: 刘海龙

出版发行: 清华大学出版社

网 址: <http://www.tup.com.cn>, <http://www.wqbook.com>

地 址: 北京清华大学学研大厦 A 座

邮 编: 100084

社 总 机: 010-62770175

邮 购: 010-62786544

投稿与读者服务: 010-62776969, c-service@tup.tsinghua.edu.cn

质量反馈: 010-62772015, zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn

印 装 者: 北京泽宇印刷有限公司

经 销: 全国新华书店

开 本: 170mm×230mm

印 张: 6.25

字 数: 105 千字

版 次: 2017 年 10 月第 1 版

印 次: 2017 年 10 月第 1 次印刷

印 数: 1~1000

定 价: 39.00 元

产品编号: 073605-01

作者简介

张娜，女，1980年10月生，2014年6月获得东华大学模式识别与智能系统专业博士学位。2007年6月至今在河南城建学院计算机与数据科学学院工作，河南城建学院青年骨干教师，平顶山市第十届青年科学专家，主要研究方向为大数据分析、信息检索、智能系统。

主讲“计算思维导论”“操作系统”等课程。发表论文十余篇，其中SCI/EI检索4篇，核心刊物5篇，均为第一作者或独立编著。主编教材《C# 可视化编程技术》《C++高级语言程序设计教程》《Linux 操作系统》《ASP.NET 程序设计教程》教材4部，主持河南省科技攻关项目“物联网多源异构信息融合关键技术研究”，主持河南省高等学校重点科研项目“面向物联网的无线传感器网络关键技术研究”，主持平顶山市科技局项目“建筑信息云服务平台下的大数据智能处理研究”。参与并完成了国家青年基金项目“基于数据驱动的中文自然语言生成关键技术研究”。参与并完成了河南省科技攻关项目“云计算环境下的联合资源管理技术研究”和“新能源电网配电系统多谐波抑制滤波研究”。多次被评为院“优秀党员”和“优秀教师”等荣誉称号。

前 言

本书定性研究了一个肿瘤生长数学模型、一个两物种排斥趋化数学模型和一个癌细胞浸润组织数学模型。

第 2 章首先研究一个对两种不同类型细胞具有不同的趋化响应和随机扩散率的肿瘤生长数学模型,该模型最初是由 Tindall 和 Please 在文献 [16] 中以及 Mahmood 等人在文献 [33] 中提出的。肿瘤细胞包括两种不同类型:增殖细胞和静止不分裂细胞,它们对于营养物质(例如氧气、葡萄糖等)的浓度有着不同的趋化反应。这个模型本质上是一个非线性对流-扩散-反应方程组的自由边界问题,自由边界为肿瘤的外边界,该模型描述了肿瘤细胞的密度随营养物质浓度的变化情况。如果假设两种细胞有相同的扩散率,即假设 $D_p = D_q$ 时, Tao 在文献 [5] 中已证明了整体解的存在唯一性。本书在更一般的假设 $D_p \neq D_q$ 之下,对肿瘤生长的数学模型进行了严格的定性分析。利用压缩映射原理、上下解方法和抛物方程的 L^p 理论,证明了该模型局部解的存在唯一性,并利用先验估计技巧和延拓的方法,得到了整体解的存在唯一性。

第 3 章研究了一个两物种抛物-抛物排斥趋化模型,该模型描述了两个不同物种对同一种化学物质产生趋化排斥作用。所谓的趋化 (chemotaxis) 是指细菌或细胞响应其周围化学物质浓度的空间变化而引起的偏向运动。如果细菌或细胞向化学浓度高的地方迁移,称这种趋化为吸引趋化 (chemoattractant); 而如果细菌或细胞向化学浓度低的地方迁移,则称这种趋化为排斥趋化 (chemorepellent)。利用压缩映射不动点定理和先验估计技巧,我们先证明了该模型在二维空间中存在唯一且有界的整体光滑解。进一步,通过构造合适的 Lyapunov 泛函证明了该整体解指数收敛到常数稳态解。

第 4 章研究了一个带非局部粘附项的癌细胞浸润组织数学模型,该模型由 Chaplain 等人在文献 [28] 中提出,模型中用两个非局部项来刻画细胞与细胞之间的粘附及细胞与细胞外基质之间的粘附。该模型本质上是一个非局

部的反应-扩散-对流方程组。在初始数据充分光滑的假设下，我们证明了该模型存在唯一且有界的整体光滑解。进一步，在忽略基质重组的假设之下，我们证明了当时间 $t \rightarrow \infty$ 时，该模型的解在 L^∞ 意义下收敛到一个非零常数稳态解。

Abstract

This paper firstly deals with a mathematical model describing the growth of an avascular tumor with different chemotaxis responses and random motions for various cell types. The model was initially proposed by Tindall and Please in [16] and Mahmood et al. in [33]. Tumor cells are assumed to consist of two cell types: the proliferative cells and the quiescent non-dividing cells, which might have different chemotactic responses to gradients of extracellular nutrients (oxygen, glucose, etc.). The model is a free boundary problem for a coupled system of nonlinear convection-diffusion-reaction equations, where the diffusion rates of the two cell types might be different and the free boundary is the outer boundary of the tumor. We prove the global solvability of this model by a fixed point argument and some *a priori* estimate techniques. This work extends a recent result by Tao^[5] on a model with the same diffusion rate for two cell types to a new one on a model with different cell diffusion rates. The local existence and uniqueness of solutions to the model is proved by the contraction mapping principle, along with the methods of sup- and sub-solutions and parabolic L^p theory. Based on the continuation method and a priori estimate technique, we obtain the global existence and uniqueness of solutions.

This paper further considers a parabolic-parabolic repulsion chemotaxis model with two species, which interact with a repulsive chemical signal. Chemotaxis is referred to the directed movement of cells in response to a concentration gradient of chemical signals. Chemoattractant means that the cell movement is directed toward the increasing concentration, whereas chemorepellent represents that cells move away from the increasing concentration. By the fixed point argument and a priori estimate technique, we prove that the model admits a unique global classical solution which is uniformly-in-time bounded in two-dimensional case, provided initial data is

sufficiently smooth. Moreover, based on a Lyapunov functional, we show that the global solution converges to stationary solution as time goes to infinity.

Finally, this paper is concerned with a nonlocal model for cell-cell adhesion and cell-matrix adhesion in cancer cell invasion of surrounding of tissue. This model was originally established by Chaplain et al. in [28], in which the two nonlocal flux terms are used to reflect the cell-cells adhesion and cell-matrix adhesion, and the model is actually a nonlocal reaction-diffusion-advection system. We prove that it has a unique global smooth solution. Furthermore, we study the asymptotic behavior of the the solution to the model.

目 录

第 1 章 引言	1
1.1 研究背景与意义	1
1.2 国内外研究现状	4
1.3 所做的工作	6
1.4 主要内容和创新点	8
1.5 本书结构	10
第 2 章 肿瘤生长的自由边界模型	11
2.1 数学模型	11
2.2 拉直变换	16
2.3 预备知识	23
2.4 局部解的存在唯一性	26
2.5 整体解的存在唯一性	34
小结	38
第 3 章 两物种抛物-抛物排斥趋化模型解的渐近行为	40
3.1 数学模型	40
3.2 主要结论	42
3.3 局部存在性	42
3.4 整体存在性	46
3.5 收敛性	54
小结	58
第 4 章 带非局部粘附项的癌症浸润模型解的渐近行为	60
4.1 数学模型	60
4.2 主要结论	63
4.3 局部存在性	64
4.4 定理 4.2.1 的证明	69

4.5 定理 4.2.2 的证明	73
小结	79
第 5 章 总结与展望	80
参考文献	82

第 1 章 引 言

1.1 研究背景与意义

随着生物实验技术的发展,越来越多的生物实验数据被获得,而这些大量数据的分析和整理需要运用一些数学方法。生物数学是应用数学的方法来研究生物过程中的问题。考虑到生物学中细胞的反应-扩散运动的复杂性,数学家们构建反应-扩散方程来解决生物数学模型中的问题。因此,反应-扩散方程成为偏微分方程领域中的一个重要的研究方向,方程稳态情形下的研究有助于描述系统的最终状态。本书定性分析了一个肿瘤细胞生长的数学模型、一个两物种抛物-抛物排斥趋化模型以及一个癌细胞浸润组织的数学模型。

肿瘤(tumor)是机体在各种致癌因素作用下,局部组织的某些细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控,导致其异常增生而形成的新生物,这种新生物独立于人体器官的正常生理需求,且不按正常器官的规律生长,能够破坏正常的器官组织结构,使得正常的器官丧失功能。有的甚至会转移到其他部位,危及生命。肿瘤包括良性肿瘤和恶性肿瘤,良性肿瘤一般生长比较缓慢,它和周围的正常细胞一样,能够获取营养物质(如氧气、葡萄糖等)而生长,它只压迫而不浸润周围组织,病理学检查,良性肿瘤细胞结构与正常细胞相似,没有核分裂现象,对人的生命没有影响,但是,有的学者主张良性肿瘤和恶性肿瘤之间存在着连续的阶段,即良性肿瘤进一步生长,会发展成恶性肿瘤。恶性肿瘤就是人们常说的癌症(cancer),癌细胞能够侵犯、破坏邻近的组织和器官,而且,癌细胞可以从肿瘤中穿出,进入血液和淋巴系统,这就是癌症如何从原发的部位到其他器官形成新的肿瘤,这个过程称为癌症的浸润。

本书首先研究了肿瘤细胞生长的数学模型。所谓的肿瘤细胞生长,是指细胞在营养物质(刺激细胞增长的因子,如促癌剂、激素等)的作用下,通过分裂生成和本身相同的细胞群体,简称为增殖(proliferation),肿瘤借助于细胞的分裂繁殖不断地生长发展。正常细胞的生长依赖于生长因子的调节,

但肿瘤细胞可以在很少甚至完全没有生长因子的条件下,保持其持续增殖的能力,这说明,正常细胞原来的生长调节系统在肿瘤细胞中已经失效或出现异常,细胞从一次分裂结束到下一次分裂结束要经历一个增殖周期。另外,还有一些细胞可以暂时地离开增殖周期,但仍然保持增殖的能力,处于这样一种后备状态的细胞被称为静止期细胞。正常的细胞和肿瘤细胞中都可能存在静止期细胞,静止期细胞在某些刺激因素作用下,可以从静止期再进入增殖期开始增殖,处于增殖期的细胞对药物敏感,而静止期细胞对药物不敏感,所以静止期细胞是肿瘤复发的根源。通过研究肿瘤细胞的生长规律,可以有助于我们认识其生长特点,从而可以找到控制肿瘤生长的措施。肿瘤生长数学模型的建立和数学分析,可以指导人们深入了解肿瘤细胞的形成和发展演变机理,有利于产生一些新的治疗方法。

其次,本书研究了一个两物种趋化排斥模型。趋化性(chemotaxis)是指细胞或微生物对于介质中的化学物质的浓度梯度产生趋向或远离响应的行为,是其为了适应环境变化而具有的一种特性。这对细胞或者细菌寻找食物(如葡萄糖、氧气等)十分重要,细胞或细菌以此趋近于有较高食物分子浓度的地方,或者远离有毒的地方。如果细菌或细胞向化学浓度高的地方迁移,称这种趋化性为吸引趋化(chemoattractant);而如果细菌或细胞向化学浓度低的地方迁移,则称这种趋化性为排斥趋化(chemorepulsion)。趋化性的一个典型的例子是:当人体的某一处发生感染,则这一部分的白细胞个数就会明显增加。趋化性问题的研究反映在数学问题上,主要讨论模型解的可解性和解的各种性质。而我们研究的模型解的存在性、唯一性及其他性质,反映在生物学和医学中,主要是研究在生物的生长过程中如何使得生物体的机能能够保持平衡,使得生物体能够持续稳定发展。对解的存在性研究,是要找出稳定点,寻找全局解。解的爆破反映在生物学和医学上就是要找到条件对系统进行控制。近几年来,人们发现癌细胞的形成和趋化性有密切的关系,越来越多的人在研究癌细胞趋化模型,研究这些趋化模型在医学上有着非常重要的意义。

最后,本书研究了一个癌细胞浸润组织的数学模型。癌症,也称恶性肿瘤,是由控制细胞生长增殖机制失常而引起的疾病,癌细胞除了生长失控外,还会局部侵入周围正常组织甚至经由体内循环系统或淋巴系统转移到身体其他部分。癌症细胞的生长与控制历来也是医学界难以攻破的一道难关,关于癌症细胞数学模型的研究也是生物学和数学的一大热点。癌症浸润模型

在许多细胞组织中起着重要的作用,可以模拟控制免疫细胞的运动,模拟反映扩散人口等。癌症浸润是涉及生物组织机制和数学模型的一个复杂的过程,模型基于一种假设,癌症细胞能够制造一种酸性的环境,这种酸性的环境对正常组织的生长代谢是有害的,当这种酸度达到一定的程度后,就会导致正常组织的死亡,而正因为正常组织的死亡,为癌症细胞的继续生长和向周围组织入侵提供了空间,致使癌症细胞继续生长,危及周围健康组织。在生物数学领域,癌症浸润模型主要是反映癌症细胞、周围正常组织 (ECMs) 以及细胞降解酶 (MDEs) 之间的动态的相互作用的一种模型。相互作用主要包括: 第一,粘附 (adhesion)。肿瘤细胞粘附于其他肿瘤细胞或周围正常组织 (ECMs) 的能力从而影响其侵入和转移。粘附在浸润过程中起到双重作用: 肿瘤细胞必须先从原发的粘附部位脱离才能开始浸润,故粘附可在抑制浸润方面起作用; 另一方面,肿瘤细胞又需要粘附才能移动,肿瘤细胞从连续的粘附基质和解除粘附中获得移动的牵引力,如果粘附得太牢,它们就不能脱离而移动,因此,癌细胞侵入和转移的过程首先是粘附的交替过程。第二,降解。肿瘤细胞会分泌蛋白水解酶 (MDEs), 肿瘤细胞通过其表面与周围健康组织 (ECMs) 粘附后激活和释放出各种蛋白水解酶来降解基质成分,为肿瘤细胞的移动形成通道。基质的降解发生在紧靠肿瘤细胞的局部,在该处水解酶与内源性抑制物相互作用。这些相应的蛋白质酶类的抑制物可以来自血液,或存在于基质内,或由相邻的正常细胞分泌。癌症细胞的浸润主要取决于降解酶的局部浓度与其抑制物之间平衡的结果。在生物医学上,癌细胞的侵袭性与蛋白酶之间的相关性已被证实。而且这些酶的抑制物能够阻断细胞浸润组织屏障进一步证明这些酶参与浸润转移过程。第三,移动。浸润性癌细胞与原位癌细胞的差别是前者有移动的能力。癌细胞能对多种不同的刺激物反应而移动,包括癌细胞本身分泌的因子 (MDEs) 及周围健康组织 (ECMs) 的成分等。癌细胞的运动可以是随机运动,也可以是趋化 (chemotaxis) 运动。此外,肿瘤细胞还能在没有可溶性吸引物时,以定向的方式向不溶性的基质蛋白质移动,称为“趋触性” (haptotaxis)。因此,肿瘤细胞能在不同情况中对多种移动促进因子起反应,这些反应使肿瘤细胞在转移的不同阶段适应不同的微环境。研究癌症细胞及其微生物环境之间的相互作用对于研究癌症浸润过程有很重要的意义。最近几年来,越来越多的生物学家和数学家研究癌症的浸润过程,提出了各种各样的数学模型 (参见参考文献 [1,2])。

1.2 国内外研究现状

一般来讲,癌症数学模型可以分为4类:微观模型(以分子和细胞作为研究对象,参见文献[2,3]),宏观模型(以组织为研究对象,参见文献[4~6]),超宏观模型(以组织为研究对象,参见文献[7,8])以及多尺度模型(将整个系统分成几个子系统,对子系统使用不同的度量,参见文献[2,3,9])。为找到控制肿瘤细胞生长的治疗方法,我们必须了解它们的生长规律,建立起能够刻画其生长规律的系统化数学模型。肿瘤生长数学模型的建立和数学分析,可以引导人们深入了解肿瘤细胞的形成和发展演变机理。因此,肿瘤细胞生长模型的建立及其数学分析已经成为生物工程学和理论生物学领域中的一个很活跃的研究课题。最初,人们用常微分方程来建立肿瘤生长模型,当肿瘤细胞的体积足够大时,这种模型可以很好地反映肿瘤细胞的生长规律,但是它忽略了肿瘤的空间异性结构。为了能够刻画肿瘤的空间异性,人们运用偏微分方程来建立肿瘤生长的数学模型。Greenspan通过考虑肿瘤内营养物、抑制物的反应-扩散和由此导致的细胞的繁衍和死亡提出了一个偏微分方程的自由边界问题来描述肿瘤生长过程(参见文献[6])。之后,人们对这个模型不断改进,提出了一系列以偏微分方程自由边界问题的形式描述的肿瘤生长模型,从不同的侧面对肿瘤生长机理进行探讨(参见文献[9~16])。Jackson在文献[4]中建立了一个与实验密切相关的偏微分方程模型,研究了肿瘤的复发机制。Tindall和Please在文献[16]中研究了一个多细胞肿瘤扁球体中细胞循环和细胞运动的数学模型,该模型本质上是一个偏微分方程的自由边界问题,它把肿瘤细胞分为两类:增殖细胞(proliferating cells)和静止不分裂细胞(quiescent non-dividing cells)。在忽略细胞随机扩散运动的情况下,数值模拟出趋化性对肿瘤细胞生长的影响。Tao在文献[5]中考虑了该模型中细胞的随机扩散运动,并假设两种细胞有相同的随机扩散率,即假设 $D_p = D_q$,证明了模型整体解的存在性和唯一性。本书在研究肿瘤生长模型中,将进一步研究文献[5]中模型的整体适定性,但我们假设增殖细胞和静止不分裂细胞可具有不同的扩散速率,即假设 $D_p \neq D_q$ 。

其次,趋化性是细胞偏向运动中一种很常见的迁移方式,趋化性是指细胞或微生物对于介质中的化学物质的浓度梯度产生趋向或远离响应的行为,是其为了适应环境变化而具有的一种特性。如果细菌或细胞向化学浓度高的地方迁移,称这种趋化性为吸引趋化;而如果细菌或细胞向化学浓度低

的地方迁移,则称这种趋化性为排斥趋化。人们发现癌细胞的形成和趋化性有密切的关系,越来越多的人在研究癌细胞趋化模型。最早的趋化模型是 Keller-Segel 模型(参见文献 [17]),该模型通过细胞对化学物质的敏感强度系数来表示化学物质对细胞的吸引和排斥。在过去的四十多年里,数学家对 Keller-Segel 模型进行了深入的研究并得出很多重要的成果(参见文献 [18~22]):在一维情形下模型的解是整体存在的,在二维或者更高维的空间中模型的解有可能爆破。Keller-Segel 模型只考虑了单个细胞物种对一种化学物质产生趋化性的数学模型。最近,根据文献 [23] 中实验观测到的吸引排斥机制, Tao 和 Wang 在文献 [24] 中研究了由 Painter 和 Hillen 在文献 [25] 中提出的一个吸引-排斥趋化模型,即一种细胞和两种具有相反趋化性的化学物质相互作用的数学模型。在对初始数据和模型参数的合适的假定之下,文献 [24] 主要研究了该模型解的整体适定性。而本书在对细胞趋化性研究中考虑了两不同细胞物种对同一种化学物质产生趋化排斥的数学模型。

最后,癌症浸润也是一个非常复杂的过程,它涉及许多生物机制,对于数学模型的研究,近几十年来,在数学肿瘤领域引起了人们广泛的兴趣。癌症浸润是反映癌症细胞和周围正常组织(ECMs)以及细胞降解酶(MDEs)之间的动态的相互作用的一种模型。相互作用包括:细胞与细胞之间的粘附、细胞与细胞外基质细胞(ECMs)之间的粘附、癌症细胞与它自身的增殖、癌症细胞所产生的基质降解酶和细胞外基质的降解等。这些相互作用在癌症浸润中发挥了很大的作用,其中,细胞与细胞之间的粘附、细胞与细胞外基质之间的粘附以及组织的互异性在癌症浸润中尤其重要(参见文献 [26~30])。所以,在癌症浸润模型(例如文献 [31,32])中,除了考虑局部的趋化-趋触癌症浸润数学模型以外,还有基于非局部粘附项的癌症浸润模型。Armstrong 等人在文献 [27] 中首次提出了非局部连续模型来描述细胞和细胞之间的粘附以及细胞和细胞外基质之间的粘附。模型基于以下假设(参见文献 [27]):癌症细胞利用一个所谓的感知半径来探测周围的环境,这个感知半径可以促使细胞与细胞之间的粘附、细胞与细胞外基质的粘附,从而导致细胞运动。继 Armstrong 等在文献 [27] 中的工作, Gerisch 和 Chaplain 在文献 [29] 中改善了文献 [27] 中的模型,利用两个非局部项来表示细胞和细胞之间的粘附以及细胞和细胞外基质之间的粘附。最近, Painter 等在文献 [26] 中研究了一个癌症浸润的最小局部模型,包括细胞和细胞之间的粘附,细胞和细胞外基质之间的粘附,他们对癌症浸润过程前端的动态以及浸润表面的形状进行

了数值性的研究,而这些关键依赖于细胞和细胞之间的粘附、细胞和细胞外基质之间的粘附以及组织异质性。本书研究了 Chaplain 在文献 [28] 中提出的数学模型,该模型用两个非局部积分项来表示细胞与细胞以及细胞与细胞外组织基质之间的粘附。

1.3 所做的工作

本书定性分析了一个肿瘤生长数学模型、一个两物种抛物-抛物排斥趋化模型以及一个带非局部粘附项的癌症浸润组织数学模型。

本书首先研究了一个对于两种不同类型的细胞具有不同的趋化响应和随机扩散率的肿瘤生长数学模型。该模型最初是由 Tindall 和 Please 在文献 [16] 中以及 Mahmood 等人在文献 [33] 中提出的。在该模型中,肿瘤细胞包括两种不同类型:增殖细胞和静止不分裂细胞,细胞的生长受随机扩散运动和趋化运动的影响,且它们对于营养物质有着不同的趋化反应。这个模型本质上是一个非线性对流-扩散-反应方程组的自由边界问题,自由边界为肿瘤的外边界,该模型描述了肿瘤细胞的密度随营养物质浓度的变化情况。考虑到外边界的“相对流量”如果假设两种细胞有相同的扩散率,即假设 $D_p = D_q$ 时, Tao 在文献 [5] 中,已经证明了整体解的存在唯一性。本书是在更一般的假设 $D_p \neq D_q$ 之下,对肿瘤生长的数学模型进行了严格的定性分析。以下是该模型的研究工作。

(1) 我们首先分析了所要研究的肿瘤生长数学模型。考虑了一个球对称几何 $\{r|r < R(t)\} \subset \mathbb{R}^3$, 给出了两种类型细胞密度的时空变化方程,并给出了零流边界条件(在肿瘤自由边界 $r = R(t)$ 上没有细胞的跑进和跑出)和合适的初始条件。由于两种细胞对于营养物质有不同的趋化反应,可以假设两种类型细胞的运动速率满足相应的等式。并且假设单位体积内两种细胞的总数为常数 ($p + q = N$, N 为非零常数, p 为增殖细胞的密度, q 为静止不分裂细胞的密度),由此可以将两种不同类型细胞密度的时空变化方程化简为只含有一种类型细胞密度的时空变化方程。同样也可以得到一个自由边界速率 $\frac{dR(t)}{dt}$ 的方程和只含有 p (增殖细胞的密度)的一个非线性第三类边界条件。

(2) 为了分析的便利,我们对模型做了拉直变换,将变动区域 $\{r < R(t)\}$ 转换为固定区域,其中, r 为肿瘤中一点到肿瘤中心的距离, $R(t)$ 为肿瘤的

半径。

(3) 我们分析有关 p 的抛物方程。分析了当空间变量 $\rho = 0$ 时, $\Delta_\rho p \equiv \frac{\partial^2 p}{\partial \rho^2} + \frac{2}{\rho} \cdot \frac{\partial p}{\partial \rho}$ 没有奇性, 但是由于在式 $\Delta_\rho p \equiv \frac{\partial^2 p}{\partial \rho^2} + \frac{2}{\rho} \cdot \frac{\partial p}{\partial \rho}$ 中, $\frac{\partial p}{\partial \rho}$ 的系数 $\frac{2}{\rho}$ 在 $\rho = 0$ 附近是无界的, 当我们考虑到关于空间变量 ρ 的一维抛物方程时, 对于 p 的方程 (2.1.17), 我们无法应用 L^p 理论。我们可以通过三维的笛卡儿坐标系 (参见文献 [34]) 和一些先验估计技巧 (见引理 2.3.2 和 2.4 节) 来解决这一难题。

(4) 利用压缩映射不动点原理证明解的局部存在唯一性, 我们在 Banach 空间上选择合适的闭凸子集, 并在此闭凸子集上选取了合适的映射; 并利用上下解方法和抛物方程的 L^p 理论, 证明了该模型局部解的存在唯一性。进一步, 利用先验估计技巧和延拓的方法, 得到了整体解的存在唯一性。

其次, 本书研究了一个两物种抛物-抛物排斥趋化模型。该模型与以往模型的不同之处在于: 该模型描述了两个不同物种对同一种化学物质产生排斥趋化作用。细胞的运动分为随机扩散运动和趋化运动。系统包括三个方程: 前两个方程描述两物种的密度随时空变化的反应-扩散抛物性偏微分方程, 第三个方程描述排斥化学物质的密度的时空变化方程。该部分的工作如下。

(1) 在二维空间中, 本书首先利用压缩映射不动点定理、线性抛物方程的 L^p 估计和 Schauder 理论证明了模型局部解的存在唯一性。然后利用先验估计技巧、Moser-Alikakos 迭代技巧以及延拓的方法, 证明了该模型存在唯一且有界的整体光滑解。

(2) 通过构造合适的 Lyapunov 泛函, 证明了该模型解在 $L^\infty(\Omega)$ 空间中指数收敛到非零常数稳态解。

最后, 我们研究了一个带非局部粘附项的癌细胞浸润组织模型, 该模型最初是 Chaplain 等人在文献 [28] 中提出的, 癌症细胞的运动不仅包括随机扩散运动, 而且还受到细胞和细胞之间粘附力的影响, 粘附包括细胞和细胞之间的粘附, 细胞和细胞外基质之间的粘附。该模型包含三个方程: 第一个方程描述癌症细胞密度 $u(x, t)$ 时空变化的方程, 即癌症细胞的浸润包括随机运动、细胞与细胞之间的粘附、细胞与细胞外基质之间的粘附、癌细胞的增殖 (proliferation) 是以 Logistic 方式。第二个方程是癌症细胞所分泌的降解酶 (MDEs) 密度 $v(x, t)$ 的时空变化方程, 该方程表示癌症细胞与周围组织 (ECMs) 相互竞争空间, MDEs 是由癌细胞分泌的, 通过 ECMs 进行扩