arXiv:2602.04025v1 [math.AP] 3 Feb 2026

描述肿瘤细胞化疗药物治疗的数学模型

Xiaoqin Liu*和 Hong-Ming Yin†。华盛顿州立大学数学与统计学系，美国华盛顿州普尔曼，邮编99164

摘要

本文研究了一个半线性抛物型偏微分方程组，用于描述正常细胞、肿瘤细胞、免疫细胞与化疗药物之间的相互作用。该模型通过在正常组织和肿瘤动力学中纳入强阿利效应，对先前的模型进行了扩展。在适度假设下，我们证明了非负弱解的全局时间存在性和唯一性，并推导出适用于所有 $T^* > 0$ 的 $L^\infty(Q_{T^*})$ 界。随后，我们采用隐式 Crank-Nicolson 后向欧拉法（CNBE）研究该模型的时空动力学及治疗方案安排。在具有三个肿瘤峰值的非均质二维组织区域中进行的模拟表明，未经治疗时肿瘤会迅速侵袭，而脉冲式化疗能显著抑制肿瘤。此外，在治疗周期内给药总剂量固定且每次注射持续时间不变的情况下，集中给药的脉冲能更显著地在早期降低肿瘤密度；给药频率更高但强度较低的脉冲，则能以更好地保护正常组织为代价，在四周内对肿瘤侵袭前沿实现相当的控制。

AMS主题分类： 35K57,92C17, 92C50
关键词和短语： 反应扩散系统；平流；整体适定性；先验估计；肿瘤免疫动力学；数值模拟。

1 引言

癌症仍是全球最严重、最复杂的疾病之一，其发展受多种生物学机制驱动，包括基因突变、细胞增殖与竞争、肿瘤-免疫相互作用，以及肿瘤对化疗的反应。生物学、医学、工程学和数学领域的研究人员长期以来一直致力于寻找有价值的理论框架，以阐明主导机制、帮助解读数据并支持治疗方案设计。尤其是，癌症生长的数学模型涵盖了广泛的尺度，从非空间常微分方程（ODE）到空间偏微分方程（PDE）。以往的数学建模研究表明，肿瘤生长、免疫相互作用和治疗效果可以用动力系统来表示，并与临床观察相吻合，例如阈值现象、肿瘤休眠、治疗权衡，以及由延迟免疫激活或延迟治疗反应导致的肿瘤-免疫模型中肿瘤负荷的振荡（通常称为“Jeff现象”）（见[2, 4, 6, 9, 14, 15, 24, 25, 26, 30, 33]）。

*电子邮箱：xiaoqin.liu2@wsu.edu
†电子邮箱：hyin@wsu.edu；通讯作者

我们的工作以经典的肿瘤-免疫相互作用 Kuznetsov-Makalkin-Taylor-Perelson 常微分方程模型 [25], 为基础，并结合了后来纳入免疫疗法和化疗机制的扩展模型 [9, 24]。常微分方程模型能够捕捉时间动态，却忽略了肿瘤建模中同样重要的空间特征，例如细胞运动和药物渗透。另一方面，偏微分方程模型通过纳入扩散和（适当时）平流，并采用适当的边界条件来限定组织区域，从而弥补了这些不足（[3, 7, 17, 19, 29, 35]）。

本文模型扩展了由 Ansarizadeh、Singh 和 Richards [17] 在一维空间中提出、随后由 Yin [35]在更高维空间中构建的四组分反应扩散系统。该系统包括正常组织密度 $N(x,\ t)$、肿瘤密度 $T(x,\ t)$、免疫效应细胞密度 $I(x,\ t)$和化疗药物浓度 $U(x,\ t)$。我们保留其核心生物学结构，并引入两项建模修改，以区别于现有研究：

- **在 N 和 T中引入强阿利效应**。 我们在正常组织方程和肿瘤方程中都纳入阿利型增长，使得每个种群在低于临界阈值时都可能表现出负的净增长。“阿利效应”一词最初用于描述种群动力学中会降低低密度种群单位个体增长率的生物学机制（见 [8, 13, 31]），后来也被应用于细胞建模 [5, 11, 20, 23]。具体而言，强阿利效应意味着存在一个阈值密度：低于该阈值时，净增长变为负值，灭绝不可避免；而高于该阈值的密度则能够增长并持续存在。

- **散度形式的一般二阶算子**。为允许更灵活的空间动力学，我们使用散度形式的一般二阶椭圆算子（含一阶平流项）来建立每个方程。从生物学角度看，平流对药物变量尤为重要，因为药物从血管递送至肿瘤组织并非纯粹依靠扩散，事实上，定向递送机制对其影响更大 [12]。为便于分析，我们在所有四个方程中都允许出现平流项，使适定性理论适用于整个算子族。然而，在数值模拟中，我们将 N、 T和 I方程中的平流项设为零，而仅在 U方程中设置非零平流场，以体现扩散主导的细胞运动和平流驱动的药物输运。

1.1 最终偏微分方程模型

受上述生物学事实及 [35], 中的四组分模型启发，设 $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ 为边界光滑的有界区域 $\partial\Omega$，并令 $Q_{T^*} := \Omega \times (0, T^*)$，以及 $S_{T^*} := \partial\Omega \times (0, T^*)$，其中 $T^* > 0$ 表示时间。另记（u_1, u_2, u_3, u_4） = （N, T, I, U），分别表示正常组织密度、肿瘤密度、免疫效应细胞密度和化疗药物浓度。对于 $k = 1,\ldots, 4$，定义散度型算子

$$L_k[u_k] := -\sum_{i,j=1}^{n} \partial_{x_j}(d_k^{ij}(x,t)\,\partial_{x_i} u_k) + \sum_{i=1}^{n} h_k^i(x,t)\,\partial_{x_i} u_k, \tag{1.1}$$

其中各系数满足

$$d_k^{ij}(x,t),\ h_k^i(x,t) \in L^\infty\big(Q_{T^*}\big), \qquad \text{for } k = 1,\ldots,4. \tag{1.2}$$

我们得到了扩展模型:

$$N_t + L_1[N] = F_1(N,T,I,U), \qquad (x,t) \in Q_{T^*}, \tag{1.3}$$
$$T_t + L_2[T] = F_2(N,T,I,U), \qquad (x,t) \in Q_{T^*}, \tag{1.4}$$
$$I_t + L_3[I] = F_3(N,T,I,U), \qquad (x,t) \in Q_{T^*}, \tag{1.5}$$
$$U_t + L_4[U] = F_4(N,T,I,U), \qquad (x,t) \in Q_{T^*}, \tag{1.6}$$

满足齐次诺伊曼边界条件

$$(D_1(x,t)\nabla N)\cdot\boldsymbol{\nu} = (D_2(x,t)\nabla T)\cdot\boldsymbol{\nu} = (D_3(x,t)\nabla I)\cdot\boldsymbol{\nu} = (D_4(x,t)\nabla U)\cdot\boldsymbol{\nu} = 0, \tag{1.7}$$

对于所有 $(x,\ t) \in S_{T^*}$，以及初始条件

$$N(x,0) = N_0(x) = u_{01}(x), \quad T(x,0) = T_0(x) = u_{02}(x),$$
$$I(x,0) = I_0(x) = u_{03}(x), \quad U(x,0) = U_0(x) = u_{04}(x), \tag{1.8}$$

对于所有 $x \in \Omega$。其中，$D_k(x,\ t)$ 是扩散矩阵，其 i 行、第 j 列元素记为 $d^{i,\ j}_{\ k}(x,\ t)$，对于每个 k，并且

$$D_k(x,t)\nabla u_k \cdot \boldsymbol{\nu} = \sum_{i,j=1}^{n} d_k^{ij}(x,t)\,\partial_{x_i} u_k\,\nu_j,$$

其中，$\boldsymbol{\nu}$ 是 $\partial\Omega$ 上的外单位法向量。非线性反应项为

$$F_1(N,T,I,U) = r_2 N\big(1-b_2N\big)\Big(\tfrac{N}{A_2}-1\Big) - c_4TN - a_3\big(1-e^{-U}\big)N, \tag{1.9}$$
$$F_2(N,T,I,U) = r_1 T\big(1-b_1T\big)\Big(\tfrac{T}{A_1}-1\Big) - c_2IT - c_3TN - a_2\big(1-e^{-U}\big)T, \tag{1.10}$$
$$F_3(N,T,I,U) = s(x,t) + \frac{\rho IT}{\alpha+T} - c_1IT - k_1I - a_1\big(1-e^{-U}\big)I, \tag{1.11}$$
$$F_4(N,T,I,U) = v(x,t)\,H(N-a_0) - k_2U. \tag{1.12}$$

在我们的模型中，肿瘤细胞和正常细胞分别以恒定增长率 r_1，r_2 和承载容量 $1/b_1$，$1/b_2$ 进行逻辑斯蒂增长；根据我们的修改，当各自的种群数量低于对应的 Allee阈值 A_1 或 A_2 时，这种增长会转为负增长。相互作用率分别表示 c_1（肿瘤细胞导致的免疫细胞损失）、c_2（免疫细胞导致的肿瘤细胞损失）、c_3（肿瘤细胞与正常细胞竞争导致的肿瘤细胞损失）以及 c_4（肿瘤细胞对正常细胞造成的损伤）。化疗药物的作用通过分数杀伤项 $a_k(1-e^{-U})$ 体现，其中 $k=1,\ 2,\ 3$。免疫方程包括基线流入 $s(x,\ t)$（与肿瘤无关）以及肿瘤驱动增殖项 $\frac{\rho IT}{\alpha+T}$，并以速率 k_1 发生自然衰减。药物动力学由 $v(x,\ t)H(N-a_0)$ 驱动（仅当 $N > a_0$ 时给药，其中 a_0 为某个正的安全阈值常数），并以速率 k_2 发生线性衰减。

本研究主要分为两部分。在第 2 节中，在较温和的结构假设下，我们证明了弱解的整体适定性。我们首先通过 Schauder不动点定理得到唯一的局部时间弱解，然后利用爆破二择一，在获得 $(u_1,\cdots,u_4)$ 的先验 $L^\infty(Q_{T^*})$ 界后，将其延拓为全局时间解。在第 3 节中，我们构建了一种 CNBE格式。随后，我们在一个具有三个肿瘤峰值的非均质二维组织上进行数值模拟，以展示肿瘤空间进展，并研究脉冲化疗药物递送设计。具体而言，在固定总剂量药物治疗（即$V_0\tau N^*$保持不变）的情况下，我们改变注射速率 V_0、注射持续时间 τ和注射次数N^*，以展示治疗调度中的速率-时长-频率权衡。

2 整体适定性

本节中，我们在一些与生物学背景相符的假设条件下，证明系统 (1.3)-(1.6) 的弱解整体适定性。为准确陈述主要结果，我们首先介绍相关记号，并给出本模型弱解的定义。随后列出全文所用的假设条件。

2.1 预备知识

本文使用的记号和函数空间约定遵循 Evans [16] 和 Yin[34]。全文中，我们用 C、 M 等表示仅依赖于已知数据的通用正常数（其值可能随行而变）。我们用 C_i、 M_i 等（或 $C_{i,\ j}$、 $M_{i,\ j}$ 等）表示彼此不同的、带指标的固定常数。类似地， $\epsilon > 0$ 表示一个通用的小参数，而 ϵ_i 或 $\epsilon_{i,\ j}$ 表示在不同步骤中选取的相互独立的小参数。当常数的依赖关系很重要时，我们写作 $C = C(\cdot)$ 或 $M = M(\cdot)$。向量用粗体表示，标量则使用普通字体。

对于 $0 < \beta \leq 1$，抛物型 H¨older 空间 $C^{\beta,\ \beta/2}(\overline{Q_{T^*}})$ 定义为

$$C^{\beta,\beta/2}(\overline{Q_{T^*}}) := \Big\{ u : \overline{Q_{T^*}} \to \mathbb{R} \ \Big|\ \|u\|_{C^{\beta,\beta/2}(\overline{Q_{T^*}})} < \infty \Big\},$$

其范数为

$$\|u\|_{C^{\beta,\beta/2}(\overline{Q_{T^*}})} := \|u\|_{L^\infty(\overline{Q_{T^*}})} + \sup_{\substack{(x_1,t_1)\neq(x_2,t_2)\\ (x_i,t_i)\in\overline{Q_{T^*}}}} \frac{|u(x_1,t_1)-u(x_2,t_2)|}{|x_1-x_2|^\beta + |t_1-t_2|^{\beta/2}}.$$

设 X 为一个巴拿赫空间，且 $1 \leq p < \infty$。Bochner 空间 $L^p((0,\ T^*);\ X)$ 定义如下:

$$L^p((0,T^*);X) := \Big\{ u(x,t) : \forall t \in [0,T^*], u(x,t) \in X \Big\},$$

并且配备范数

$$\|u\|_{L^p((0,T^*);X)} := \Big(\int_0^{T^*} \|u(t)\|_X^p \, dt \Big)^{1/p}.$$

定义

$$V_2(Q_{T^*}) := L^2\big((0,T^*); H^1(\Omega)\big) \cap L^\infty\big((0,T^*); L^2(\Omega)\big),$$

配备范数

$$\|u\|_{V_2(Q_{T^*})} := ess \sup_{0<t<T^*} \|u(t)\|_{L^2(\Omega)} + \|\nabla u\|_{L^2(Q_{T^*})},$$

其中

$$\|\nabla u\|_{L^2(Q_{T^*})} := \Big(\int_0^{T^*} \int_\Omega |\nabla u(x,t)|^2 \, dx\, dt \Big)^{1/2}.$$

为方便起见，空间 $C(Q_{T^*};\ \mathbb{R}^m)$、 $L^\infty(Q_{T^*};\ \mathbb{R}^m)$ 等由向量值函数 $\mathbf{u} = (u_1,\ \ldots\ldots,\ u_m) :\ Q_{T^*} \to \mathbb{R}^m$ 组成，满足 $u_k \in C(Q_{T^*})$、 $L^\infty(Q_{T^*})$ 等条件，其中 $k = 1,\ \ldots\ldots,\ m$。

定义 2.1.1 （诺伊曼边界条件下的弱解）。若对于每个 $k = 1, \ldots, 4$，$\mathbf{u}$ 在 $Q_{T^*} = \Omega \times (0, T^*)$ 上是 (1.3)–(1.6) 的一个弱解，

$$u_k \in V_2(Q_{T^*}) \cap L^\infty(Q_{T^*}),$$

并且对于每个测试函数

$$\phi_k \in L^2\big(0,T^*;H^1(\Omega)\big) \cap H^1\big(0,T^*;L^2(\Omega)\big) \text{ with } \phi_k(\cdot,T^*)=0,$$

积分恒等式

$$\begin{aligned}&\iint_{Q_{T^*}} \big(-u_k\,\partial_t\phi_k\big)\,dx\,dt + \iint_{Q_{T^*}} \sum_{i,j=1}^{n} d_k^{ij}(x,t)\,\partial_{x_i}u_k\,\partial_{x_j}\phi_k\,dx\,dt + \iint_{Q_{T^*}} \sum_{i=1}^{n} h_k^i(x,t)\,\partial_{x_i}u_k\,\phi_k\,dx\,dt\\ &= \iint_{Q_{T^*}} F_k\big(x,t,u_1,\dots,u_4\big)\,\phi_k\,dx\,dt + \int_\Omega u_{0k}(x)\,\phi_k(x,0)\,dx\end{aligned} \tag{2.1}$$

成立。若式（2.1）在 Q_{T^*} 上对某个 $T^*>0$ 成立，则称 $\mathbf{u}$ 为局部时间弱解；若对任意 $T^*>0$ 均成立，则称其为全局弱解。

2.2 假设

本文作如下假设：

- **H(1)**：对于 $k=1,2,3,4$，$D_k(x,t)=(d_k^{ij}(x,t))_{n\times n}$ 是一个正定矩阵，满足

$$d_0|\xi|^2 \leqslant \sum_{i,j=1}^{n} d_k^{ij}(x,t)\xi_i\xi_j \leqslant d_1|\xi|^2, \quad \text{for all } \xi\in\mathbb{R}^n,$$

  对于某些常数 d_0，$d_1>0$。此外，存在 h^*，使得对于 $k=1,2,3,4$，

$$\|h_k^i(x,t)\|_{L^\infty(Q_{T^*})} \leqslant h^*, \text{ for each } i=1,\cdots n.$$

- **H(2)**：所有参数 $a_0,\cdots,a_3,b_1,b_2,c_1,\cdots,c_4,r_1,r_2,k_1,k_2,A_1,A_2$ 和 ρ,α 均为正的常数。

- **H(3)**：$s(x,t)$ 和 $v(x,t)$ 在 Q_{T^*} 上非负，且对于所有 $T^*>$，均属于 $L^\infty(Q_{T^*})$ $0.$

- **H(4)**：式（1.12）中的类Heaviside函数满足 $H(y)\in C^1(\mathbb{R})$，且对于任意固定的小 $\delta>0$，$H(y)=0$ 在 $(-\infty,0]$,$H(y)=1$ 属于 $[\delta,\infty)$ 中。

- **H(5)**：每种物种的初始条件

$$\begin{aligned}&N_0(x),\,T_0(x),\,I_0(x),\,U_0(x)\in C^\alpha(\overline{\Omega}),\text{ and}\\ &N_0(x),\,T_0(x),\,I_0(x),\,U_0(x)\geqslant 0 \quad \text{for all } x\in\Omega.\end{aligned}$$

2.3 主要结果

定理 2.3.1（弱解的全局存在性与唯一性）假设 **H(1)–H(5)**成立。那么对于任意 $T^*>0$，系统 (1.3)-(1.6) 存在唯一的全局弱解$\mathbf{u}=(u_1,u_2,u_3,u_4)$，该解在 Q_{T^*} 上满足定义 2.1.1 的意义，其中

$$\mathbf{u}\in V_2(Q_{T^*};\mathbb{R}^4)\cap L^\infty(Q_{T^*};\mathbb{R}^4)\cap C^{\beta,\frac{\beta}{2}}(\overline{Q_{T^*}};\mathbb{R}^4).$$

此外，存在一个常数 $M(T^*)$，使得

$$0\le u_1(x,t),u_2(x,t),u_3(x,t),u_4(x,t)\le M(T^*)$$

在 $(x,t) \in Q_{T^*}$ 上。

现在我们着手为系统 (1.3)-(1.6) 推导一些有用的先验估计。特别地，为了得到免疫密度 $I(x,t)$ 的 L^∞ 估计，我们将采用 Yin [35] 建立的 $L^1(Q)$-$L^\infty(Q)$ 估计；下面简要说明在我们的情形下如何验证其假设条件。在附录 A 中，我们还给出了一个略有不同的证明，以证明引理 2.3.2 的 **（b）**。

引理 2.3.2 （$L^2(Q_{T^*})$ 到 $L^\infty(Q_{T^*})$ 估计）。设 u 是下述标量初边值问题的弱解：

$$\partial_t u + L[u] = f(x,t,u), \qquad (x,t) \in Q_{T^*}, \tag{2.2}$$

$$(D(x,t)\nabla u)\cdot \nu = 0, \qquad (x,t) \in S_{T^*}, \tag{2.3}$$

$$u(x,0) = g(x), \qquad x \in \Omega, \tag{2.4}$$

其中 $L[\cdot]$ 和扩散矩阵 $D(x,t)$ 满足 $\mathbf{H(1)}$，其中 $k=1$。假设在 Ω 中有 $g(x) \geq 0$，且 $f(x,t,0) \geq 0$，并满足单侧增长条件，

$$f(x,t,u)\, u \leq \bar{C}\,(1+u^2) \qquad \text{for all } u \geq 0, \text{ over } (x,t) \in Q_{T^*}.$$

（a）L^2估计。对于每个 $T^* > 0$，存在 $M_0(T^*) > 0$，其仅依赖于 T^*、Ω、算子 $L[\cdot]$ 的系数、C 和 $\|g(x)\|_{L^\infty(\Omega)}$，使得

$$\sup_{0\leq t\leq T^*} \int_\Omega u(x,t)^2\, dx \leq M_0(T^*).$$

(b) L^∞–估计 假设(a)成立，则存在仅依赖于 $M_0(T^*)$、Ω以及 $L[\cdot]$的系数的 $M(T^*) > 0$，使得

$$\sup_{0\leq t\leq T^*} \|u(\cdot,t)\|_{L^\infty(\Omega)} \leq \hat{M}(T^*).$$

证明。 首先，由于 $g(x) \geq 0$且 $f(x,t,0) \geq 0$，由最大值原理可得 $u(x,t) \geq 0$在Q_{T^*}上，因此假设 $f(x,t,u)\ u \leq \bar{C}(u^2+1)$适用。

为证明(a)，将(2.2)乘以 u，并利用$\mathbf{H(1)}$ 与单侧增长条件，可得一个 L^2 估计

$$\sup_{0\leq t\leq T^*} \|u(\cdot,t)\|^2_{L^2(\Omega)} \leq M_0(T^*),$$

对某个仅依赖于已知数据与 T^*的 $M_0(T^*) > 0$。

为证明(b)，由于Ω有界，H¨older不等式给出，对任意 $t \in [0,T^*]$,

$$\int_\Omega u(x,t)\, dx \leq |\Omega|^{1/2} \|u(\cdot,t)\|_{L^2(\Omega)} \leq |\Omega|^{1/2} M_0(T^*)^{1/2}.$$

因此

$$\sup_{0\leq t\leq T^*} \int_\Omega u(x,t)\, dx < \infty.$$

因此，　　满足 [35] 中的引理2.1的假设（限制于Q_{T^*}），由此得到

$$\sup_{0\leq t\leq T^*} \|u(\cdot,t)\|_{L^\infty(\Omega)} \leq \hat{M}(T^*),$$

所需的 L^∞ 估计仅依赖于 Q_{T^*} 已知数据和 T^*。 □

2.4 先验估计

引理 2.4.1（对于任意 $T^* > 0$，N、T、I、U 的先验 $L^\infty(Q_{T^*})$ 界）。设系统 (1.3)-(1.6) 满足假设条件 **H(1)–H(5)**，且初始数据为 (1.8)。那么，对于任意 $T^* > 0$，存在一个常数 $M(T^*) > 0$，它仅依赖于已知数据，使得

$$0 \le N(x,t),\, T(x,t),\, I(x,t),\, U(x,t) \le M(T^*) \quad \text{for all } (x,t) \in Q_{T^*}.$$

证明。我们首先证明 N, T, I, U 的非负性。由 **H(3)–H(4)**,

$$\begin{aligned}
&F_1(x,t,0,T,I,U) = 0,\\
&F_2(x,t,N,0,I,U) = 0,\\
&F_3(x,t,N,T,0,U) = s(x,t),\\
&F_4(x,t,N,T,I,0) = v(x,t)\,H(N-a_0) \ge 0,
\end{aligned}$$

并且由 **H(5)** 可知，初始数据满足 $N_0,\, T_0,\, I_0,\, U_0 \ge 0$。利用齐次诺伊曼边界条件下的抛物型最大值原理和逐分量比较原理，可知 $\mathbf{u} \equiv \mathbf{0}$ 是 (N,T,I,U) 的下解。因此

$$N(x,t),\, T(x,t),\, I(x,t),\, U(x,t) \ge 0 \quad \text{for all } (x,t) \in Q_{T^*}. \tag{2.5}$$

上界 $ndfor\ N.$由 (1.9)、T、N 和 $(1-e^{-U})$ 的非负性以及 **H(2)**，

$$\begin{aligned}
F_1(N,T,I,U) &= r_2 N(1-b_2N)\Big(\frac{N}{A_2}-1\Big) - c_4TN - a_3(1-e^{-U})N\\
&\le r_2 N(1-b_2N)\Big(\frac{N}{A_2}-1\Big).
\end{aligned} \tag{2.6}$$

取

$$M_1 \ge \max\Big\{\tfrac{1}{b_2},\, A_2,\, \|N_0\|_{L^\infty(\Omega)}\Big\}$$

使得 $F_1(M_1,\ T,\ I,\ U) \le 0$，因此，$M_1$ 是一个上解，满足

$$0 \le N(x,t) \le M_1 \quad \text{on } Q_{T^*}. \tag{2.7}$$

的上界 T。类似地，由 (1.10) 可得,

$$F_2(N,T,I,U) \le r_1 T(1-b_1T)\Big(\frac{T}{A_1}-1\Big). \tag{2.8}$$

取

$$M_2 \ge \max\Big\{\tfrac{1}{b_1},\, A_1,\, \|T_0\|_{L^\infty(\Omega)}\Big\}$$

使得 $F_2(N,\ M_2,\ I,\ U) \le 0$，因此 M_2 是一个上解，并且

$$0 \le T(x,t) \le M_2 \quad \text{on } Q_{T^*}. \tag{2.9}$$

U的上界。由 (1.12) 可得,

$$F_4(N,T,I,U) = v(x,t)H(N-a_0) - k_2U \le \|v\|_{L^\infty(Q_{T^*})} - k_2U. \tag{2.10}$$

选择

$$M_3 \ge \max\Big\{\|U_0\|_{L^\infty(\Omega)},\, \tfrac{1}{k_2}\|v\|_{L^\infty(Q_{T^*})}\Big\}$$

使得 $F_4(N,\ T,\ I,\ M_3) \le 0$，因此 M_3 是一个上解，并且

$$0 \le U(x,t) \le M_3 \quad \text{on } Q_{T^*}. \tag{2.11}$$

上界 I。由 (1.5) 和 (1.11)，I 满足

$$\partial_t I + L_3[I] = s(x,t) + \frac{\rho IT}{\alpha+T} - k_1 I - c_1 IT - a_1(1-e^{-U})I, \tag{2.12}$$

其中

$$L_3[I] = -\sum_{i,j=1}^{n} \partial_{x_j}\big(d_3^{ij}(x,t)\partial_{x_i} I\big) + \sum_{i=1}^{n} h_3^i(x,t)\partial_{x_i} I.$$

将 (2.12) 乘以 I，并利用 $\mathbf{H(1)}$，分部积分可得

$$\frac{1}{2}\frac{d}{dt}\int_\Omega I^2\,dx + d_0\int_\Omega |\nabla I|^2\,dx + k_1\int_\Omega I^2\,dx \le \underbrace{h^*\int_\Omega |\nabla I|\,I\,dx}_{I_1} + \underbrace{\int_\Omega s(x,t)\,I\,dx}_{I_2} + \rho\int_\Omega I^2\,dx. \tag{2.13}$$

由 Young不等式（取 $\epsilon_1 = \frac{d_0}{2h^*}$），

$$I_1 \le \frac{d_0}{2}\int_\Omega |\nabla I|^2\,dx + \frac{(h^*)^2}{2d_0}\int_\Omega I^2\,dx,$$

由 Young不等式，取 ϵ

$$I_2 \le \epsilon\int_\Omega I^2\,dx + C(\epsilon)\,|\Omega|.$$

代入 (2.13) 得

$$\frac{d}{dt}\int_\Omega I^2\,dx + C_1\int_\Omega I^2\,dx \le C_2, \tag{2.14}$$

对于常数 $C_1 = k_1 - \rho - \frac{(h^*)^2}{2d_0}$ 以及仅依赖于 $d_0, h^*, \rho, k_1, \|s\|_{L^\infty(Q_{T^*})}$ 和 $|\Omega|$ 的 $C_2 > 0$。因此，根据 Gr¨onwall 不等式，对于任意 $T^* > 0$,

$$\sup_{0\le t\le T^*}\int_\Omega I(x,t)^2\,dx \le \hat{M}_4(T^*). \tag{2.15}$$

此外，我们验证 $F_3(N,T,I,U)$ 满足单侧增长条件。由于 $\mathbf{H(2)}$ 以及 I、T 和 U 的非负性,

$$\begin{aligned} F_3(N,T,I,U)\,I &= \Big(s(x,t) + \frac{\rho IT}{\alpha+T} - c_1 IT - k_1 I - a_1(1-e^{-U})I\Big)I \\ &\le \Big(s(x,t) + \frac{\rho IT}{\alpha+T}\Big)I. \end{aligned} \tag{2.16}$$

利用 $0 \le T \le M_2$，从而得到 $0 \le \frac{T}{\alpha+T} \le 1$，我们可以得到一个仅依赖于 $\|s\|_{L^\infty(Q_{T^*})}$ 和 ρ 的常数 $\bar{C} > 0$，使得

$$F_3(N,T,I,U)\,I \le \|s\|_{L^\infty(Q_{T^*})} I + \rho I^2 \le \bar{C}\,(I^2+1),$$

最后一个不等式是通过 Young不等式得到的。因此，引理 2.3.2 意味着存在一个仅依赖于已知数据和 T^* 的常数 $M_4(T^*)$，使得

$$\sup_{0\le t\le T^*}\|I(\cdot,t)\|_{L^\infty(\Omega)} \le M_4(T^*).$$

最后，令 $M(T^*) := \max\{M_1, M_2, M_3, M_4(T^*)\}$，从而得出上文所述关于 N，T，I，U 的界。□

2.5 半线性抛物型偏微分方程组的整体存在性与唯一性

为了证明定理 2.3.1，我们首先证明该系统具有唯一的局部时间弱解，然后将其延拓为全局弱解。

引理 2.5.1（局部时间存在性与唯一性）。假设**H(1)-H(5)**成立。则存在足够小的 $T^* > 0$，使得 (1.3)-(1.6) 存在唯一的局部时间弱解（其意义见定义 2.1.1），并且

$$\mathbf{u} = (u_1, u_2, u_3, u_4) \in V_2(Q_{T^*}; \mathbb{R}^4) \cap L^\infty(Q_{T^*}; \mathbb{R}^4) \cap C^{\beta,\beta/2}(\overline{Q_{T^*}}; \mathbb{R}^4)$$

其中 $0 < \beta \leq 1$。

证明。 固定 $0 < T^* \leq 1$ （待定），并令

$$K_0 := \sum_{k=1}^{4} \|u_{0k}\|_{L^\infty(\Omega)} + 1,$$

let

$$K := \Big\{ \mathbf{w} = (w_1, \cdots, w_4) \in L^\infty(Q_{T^*}; \mathbb{R}^4) : \ \|\mathbf{w}\|_{L^\infty(Q_{T^*};\mathbb{R}^4)} \leq K_0 \Big\}.$$

对于给定的 $\mathbf{w} \in K$，考虑关于 $k = 1, \ldots, 4$ 的线性方程组，

$$\partial_t u_k^* + L_k[u_k^*] = F_k(x, t, \mathbf{w}), \qquad (x,t) \in Q_{T^*}, \tag{2.17}$$

$$(D_k(x,t)\nabla u_k^*) \cdot \nu = 0, \qquad (x,t) \in S_{T^*}, \tag{2.18}$$

$$u_k^*(x, 0) = u_{0k}(x), \qquad x \in \Omega. \tag{2.19}$$

根据标准线性抛物型理论 [16, 27], ，假设**H(1)-H(5)** 成立，则存在唯一的弱解 $\mathbf{u}^* \in V_2(Q_{T^*}; \mathbb{R}^4)$。此外，由德乔治-纳什估计和**H(5)**，

$$\|\mathbf{u}^*\|_{C^{\beta,\beta/2}(\overline{Q_{T^*}};\mathbb{R}^4)} \leq C, \tag{2.20}$$

其中某个常数 C 仅取决于 K_0 和已知数据。

定义映射 M: $K \to L_2^\infty(Q_{T^*}; \mathbb{R}^4)$，使得 $M[\mathbf{w}] = \mathbf{u}^*$。利用 (2.20) 和 $(\hat{x}, \hat{t}) = (x, 0)$，我们选择 $T^* = \min\left\{ \left(\frac{1}{2C(T^*)} \right)^{2/\beta}, 1 \right\}$，从而得到

$$\|\mathbf{u}^*\|_{L^\infty(Q_{T^*})} \leq \sum_{k=1}^{4} \|g_k\|_{L^\infty(\Omega)} + C(T^*)^{\beta/2} \leq K_0.$$

因此 $M : K \to K$。

M的紧性源于 $M[\mathbf{w}]$在 $C^{\beta,\beta/2}(Q_{T^*}; \mathbb{R}^4)$ 中有界，且嵌入$C^{\beta,\beta/2}(Q_{T^*}) \hookrightarrow \overline{L^\infty}(Q_{T^*})$是紧的（Arzel`a-Ascoli 定理）。

令 $\mathbf{w}^j = (w_1^j, \cdots, w_4^j)$。对于每个 $j \geq 1$，令 $\mathbf{u}^{*j} = M[\mathbf{w}^j]$ 且 $\mathbf{u}^* = M[\mathbf{w}]$。定义 $\mathbf{v}^j := (v_1^j, \cdots, v_4^j)$，其中 $v_k^j = u_k^{*j} - u_k^*$对 $k = 1, \cdots, 4$ 成立。 M的连续性可由差值 $\mathbf{v}^j$的 L^2-能量估计，结合 Gr¨onwall 不等式，以及对于所有 $k = 1, \cdots, 4$， $F_k(x, t, \mathbf{w})$ 关于 $\mathbf{w}$ 局部利普希茨连续这一事实得出。关于此部分的详细证明见附录 A。

因此，根据Schauder不动点定理，映射 M 存在一个不动点 $\hat{\mathbf{u}} \in K$，它是方程 (1.3)-(1.6) 的局部时间弱解。对两个弱解 u_k' 之差应用标准的L^2-能量估计，并利用Gr¨onwall不等式，即可证明唯一性，

再次利用 F_k的局部利普希茨连续性，可以证明对于所有 $k=1,\ \cdots,\ 4,\ \ u_k'=0$ 成立，从而证明唯一性。□

现在，我们通过爆破二择一，将引理 2.5.1 中得到的局部时间弱解延拓为唯一的全局时间弱解。为准确表述这一点，我们首先将该局部时间弱解的最大存在时间定义为

$$T^*_{\max}:=\sup\Big\{T^*>0\ \Big|\ \text{there exists a unique local-in-time weak solution } \mathbf{u} \\ \text{to (1.3) -(1.6) on } \Omega\times(0,T^*)\Big\}. \tag{2.21}$$

推论 2.5.2（爆破二择一）。假设**H(1)-H(5)**成立。设**u**为 Q_{T^*} 上唯一的局部时间弱解，其中 $T^*>0$，并设 $T^*_{\max}$如上定义。则以下情形恰有一种成立：

(B1) $T^*_{\max}<\infty$，且解无法延拓至 $T^*_{\max}$ 之后；此外，

$$\limsup_{t\to T^{*-}_{\max}}\sum_{k=1}^{4}\|u_k(\cdot,t)\|_{L^\infty(\Omega)}=\infty.$$

(B2) 对任意 $T^*>0$，该解均可延拓至 Q_{T^*}。

证明。假设 $T^*_{\max}<\infty$，且

$$M:=\limsup_{t\to T^{*-}_{\max}}\sum_{k=1}^{4}\|u_k(\cdot,t)\|_{L^\infty(\Omega)}<\infty.$$

我们选取一个递增的时间序列 $\{t_i\}_{i\in\mathbb{N}}$，使得 $t_i\to T^{*-}_{\max}$，并满足

$$\sum_{k=1}^{4}\|u_k(\cdot,t_i)\|_{L^\infty(\Omega)}\le C_1$$

对某个常数 $C_1>0$。由引理 2.5.1，存在 $\beta\in(0,1]$ 以及 $C_2>0$ (与 i无关)，使得

$$\|u_k(\cdot,t_i)\|_{C^\beta(\overline{\Omega})}\le C_2,$$

对所有 $k=1,$ ....., 4。因此，对每个 k，序列 $\{u_k(\cdot,\ t_i)\}$ 在 $C^\beta(\Omega)$ 中一致有界且等度连续。由 Arzel`a-Ascoli 定理，我们可以抽出一个子序列（利用对角线论证，使得这同一个子序列保证对所有 k 收敛），仍记为 $\{t_i\}$，使得对每个 $k=1,\ \cdots,\ 4$,

$$\{u_k(\cdot,t_i)\}\to u_k^*\quad\text{uniformly on }\overline{\Omega},$$

其中 $u_k^*\in C^\beta(\overline{\Omega})$。另一方面，由引理 2.5.1 中关于时间的 H¨older 连续性，我们得到极限

$$u_k(\cdot,T^*_{\max}):=\lim_{t\to T^{*-}_{\max}}u_k(\cdot,t)$$

存在于 $C^\beta(\overline{\Omega})$。由极限的唯一性可知，必有 $u_k^*=u_k(\cdot,T^*_{\max})$。因此，

$$\{u_k(\cdot,t_i)\}\to u_k(\cdot,T^*_{\max})\quad\text{uniformly on }\overline{\Omega}.$$

特别是,

$$\sum_{k=1}^{4} \|u_k(\cdot, T^*_{\max})\|_{L^\infty(\Omega)} \le C_2.$$

现在取 $\mathbf{u}(x,\ T^*\max) = (u_1(x,\ T^*_{\max}) \cdots,\ u_4(x,\ T^*_{\max}))$ 作为新的初始值。根据引理 2.5.1，存在 $\delta > 0$，使得系统 (1.3)-(1.6) 在 $[T^*_{\max}\ T^*_{\max} + \delta)$ 上存在弱解。这与 $T^*\max$ 的最大性矛盾。因此，若 $T^*_{\max} < \infty$，则 L^∞-范数必定在$t \to T^*_{\max}$时爆破，从而证明了 **(B1)**。否则，**(B2)** 成立。□

2.6 定理 2.3.1 的证明

证明。 根据引理 2.5.1，存在 $T_0 > 0$ ，使得方程组 (1.3)-(1.6) 在 Q_{T_0} 上存在唯一弱解$\mathbf{u}$ 。令 $T^*_{\max}$ 为式 (2.21) 中定义的最大存在时间。根据爆破二择一推论 2.5.2，若 $T^*_{\max} < \infty$ ，则必有

$$\limsup_{t \to T^*_{\max}-} \sum_{k=1}^{4} \|u_k(\cdot, t)\|_{L^\infty(\Omega)} = \infty.$$

另一方面，引理 2.4.1 给出了先验估计

$$\|u_k\|_{L^\infty(Q_{T^*})} \le M(T^*) < \infty, \qquad k = 1, \dots, 4,$$

对任意 $T^* > 0$ 均成立。因此，推论 2.5.2 中的另一种情况**(B1)** 不可能发生，局部解可唯一延拓至 Q_{T^*}，对任意 $T^* > 0$ 均成立。由此得到 (1.3)-(1.6) 的唯一全局弱解$\mathbf{u} = (N,\ T,\ I,\ U)$。□

上述分析保证偏微分方程组 (1.3)-(1.6) 适定且全局成立，并且解在 Q_{T^*} 上始终非负且有界，对任意 $T^* > 0$ 均成立。接下来，我们将通过数值模拟研究该模型的时空行为及给药方案。

3 NTIU模型的 CNBE 模拟

本节通过二维空间模拟研究 (1.3)–(1.12) 的动力学。我们采用 CNBE时间离散，其中线性扩散-平流算子通过 Crank-Nicolson 法隐式推进，而非线性反应项则通过后向欧拉法隐式推进。在空间上，我们在均匀笛卡尔网格上采用守恒型有限体积离散，使用中心差分扩散通量（在本问题中等价于五点有限差分拉普拉斯算子），并对药物采用一阶迎风对流；非线性反应项则通过后向欧拉法隐式推进。

我们首先说明所有模型参数的取值：采用先前肿瘤–免疫模型中已有记载的参数，并为参考资料中未提供的参数提出合理估计。随后介绍计算设置（计算域、网格、边界条件、初始数据）。最后，我们开展三组模拟，考察不同生物学情景下相互作用细胞群体的动力学：**(i)** 不含免疫和药物的 NT 方案，仅考虑正常组织竞争，以确定肿瘤不受控制生长时的基线动力学；**(ii)** 不使用药物的 NTI 方案，用于研究无化疗时免疫反应对自然肿瘤生长的影响；**(iii)** 包含药物动力学的完整 NTIU 系统，用于评估化疗对肿瘤群体的效果。

3.1 参数选择

我们模型中的参数主要取自 [10, 12, 18, 25]。具体而言，参数 $(r_1, b_1, s, \rho, \alpha, c_1, c_2, k_1)$ 取自一个基准肿瘤-免疫模型[25]。这些量最初是根据嵌合小鼠的 BCL_1 淋巴瘤实验估算得出的。分数杀伤系数 a_1, a_2, a_3 （分别对应免疫细胞、肿瘤细胞和正常细胞）根据研究 [10], 进行校准，但我们将 a_2 从 0.3 提高到 0.6，以模拟药物对肿瘤细胞更强的效应。药物衰减率 k_2 参考美国食品药品监督管理局[18], 的数据进行调整，该数据对应于一种化疗药物（多柔比星）的药代动力学半衰期。在模拟中，我们仅考虑药物方程中的平流 (U)，以反映药物经血管/间质通路定向输运的情况 [12]；因此，我们设定 $\mathbf{h}_1 = \mathbf{h}_2 = \mathbf{h}_3 = \mathbf{0}$ ，并取 $\mathbf{h}_4 = (10^{-6}, 10^{-6})$ cm/s。

由于参考资料中无法直接获得若干参数，因此对其进行了校准。肿瘤阿利效应阈值设为 $A_1 = \frac{0.1}{b_1}$ ，这反映了肿瘤群体必须达到相当规模才能避免灭绝；小型肿瘤簇通常没有足够的血液供应，因此会灭绝而非扩张。正常组织阿利效应阈值选为 $A_2 = \frac{0.3}{b_2}$ 。肿瘤群体的阈值较低，反映了其更强的持续生存能力。我们选择 $r_2 = 0.06$天$^{-1}$ ，并设定 $b_2 = 1.25 \times 10^{-9}$ 细胞$^{-1}$，因此肿瘤细胞的逻辑斯蒂增长速度快于正常细胞。取 $a_0 = 0.1/b_2 = 8 \times 10^7$ 个细胞作为药物注射所需正常组织密度的最低水平。设定 $c_3 = 1 \times 10^{-11}$ 天$^{-1}$细胞$^{-1}$ 和$c_4 = 2 \times 10^{-11}$ 天$^{-1}$细胞$^{-1}$，这一选择 $c_4 > c_3$ 反映了肿瘤细胞对正常组织造成的损害远大于正常细胞对肿瘤细胞造成的损害。遵循 [12], 中的思路，我们设定$D_1 = 1.0 \times 10^{-6}$， $D_2 = 8.6 \times 10^{-5}$， $D_3 = 1 \times 10^{-4}$， $D_4 = 0.086$ 厘米^2/天。这些数值表示从正常细胞到免疫细胞的扩散能力逐渐增强，同时药物颗粒的扩散速度显著更快。所有参数汇总于下表1：

表 1：模拟中使用的参数值。

符号	单位	值 / 范围	来源
r_2	第$^{-1}$天	0.06	建模选择
r_1	第$^{-1}$天	0.18	[25]
b_2	细胞$^{-1}$	1.25×10^{-9}	建模选择
b_1	细胞$^{-1}$	2.0×10^{-9}	[25]
A_2	细胞	$0.3/b_2$	建模选择
A_1	细胞	$0.1/b_1$	建模选择
c_4	日$^{-1}$ 细胞$^{-1}$	2×10^{-11}	建模选择
c_3	第$^{-1}$ 天细胞$^{-1}$	1×10^{-11}	建模选择
c_2	第$^{-1}$ 天细胞$^{-1}$	1.101×10^{-7}	[25]
c_1	第$^{-1}$ 天细胞$^{-1}$	3.422×10^{-10}	[25]
a_1, a_2, a_3	–	0。2, 0。6, 0。1	[10]
s	细胞/天	1.3×10^4	[25]
ρ	天$^{-1}$	0.1245	[25]
α	细胞	2.019×10^7	[25]
k_1	天$^{-1}$	0.0412	[25]
k_2	天$^{-1}$	0.35	[18]
D_1	厘米²/天	1.0×10^{-6}	基于 [12] 进行校准
D_2	cm²/天	8.6×10^{-5}	基于 [12] 进行校准
D_3	cm²/天	1×10^{-4}	基于 [12] 进行校准
D_4	cm²/天	0.086	基于 [12]校准
a_0	细胞	5×10^7	建模选择
$\mathbf{h}_4$	cm/s	$(10^{-6}, 10^{-6})$	[12]

3.2 半离散表述与 CNBE 时间步进

令 $(u_1,\ u_2,\ u_3,\ u_4) = (N,\ T,\ I,\ U)$。每个分量都满足$t \in [0, T^*]$ 上的如下形式的半离散演化问题

$$\frac{d}{dt}u_k(t) = \mathcal{L}_k[u_k(t)] + \mathcal{F}_k\big(u_1(t), u_2(t), u_3(t), u_4(t)\big), \qquad \text{for all } k = 1, \dots, 4, \tag{3.1}$$

其中，$\mathcal{L}_k$ 是线性扩散-对流算子，$\mathcal{F}_k$ 汇集了非线性反应函数。在模拟中，平流仅在药物方程中非零:

$$\mathcal{L}_k[u_k] = \begin{cases} D_k\,\Delta_h u_k, & k = 1, 2, 3, \\ D_4\,\Delta_h u_4 - \mathcal{A}_h u_4, & k = 4, \end{cases} \tag{3.2}$$

其中，$D_k > 0$是 $k = 1,\ \cdots,$ 4的常数扩散系数，Δ_h 是均匀网格上的五点离散拉普拉斯算子，$\mathcal{A}_h$ 是对平流进行的守恒迎风离散。

令$t^n = n\Delta t$ 和 $u_k^n \approx u_k\ (t^n)$ 。式（3.1）的 CNBE 时间离散格式为:

$$\frac{u_k^{n+1} - u_k^n}{\Delta t} = \frac{1}{2}\Big(\mathcal{L}_k[u_k^{n+1}] + \mathcal{L}_k[u_k^n]\Big) + \mathcal{F}_k\big(u_1^{n+1}, u_2^{n+1}, u_3^{n+1}, u_4^{n+1}\big), \qquad \text{for all } k = 1, \dots, 4. \tag{3.3}$$

扩散离散：对于均匀网格上的常数 D_k，我们采用标准的五点离散格式:

$$(D_k\Delta u_k)_{i,j} \approx D_k(\frac{(u_k)_{i+1,j} - 2(u_k)_{i,j} + (u_k)_{i-1,j}}{\Delta x^2} + \frac{(u_k)_{i,j+1} - 2(u_k)_{i,j} + (u_k)_{i,j-1}}{\Delta y^2}). \tag{3.4}$$

对流离散（仅药物）。令$\mathbf{h}_4 = \ (h_x,\ h_y)$，其中 $h_x,\ h_y \geq 0$。采用迎风通量将对流项写成守恒形式，可得:

$$(\mathcal{A}_h U)_{i,j} = \frac{h_x}{\Delta x}\big(U_{i,j} - U_{i-1,j}\big) + \frac{h_y}{\Delta y}\big(U_{i,j} - U_{i,j-1}\big), \tag{3.5}$$

其是局部守恒的。

3.3 稳定性。

CNBE格式用Crank-Nicolson处理扩散（及药物平流），用后向欧拉法处理非线性反应。由于Crank-Nicolson对此类线性问题是A-稳定的，而后向欧拉法对反应常微分方程既是A-稳定的也是L-稳定的，因此在这些离散化下，耦合的CNBE更新是无条件稳定的，参见 [32], [22], 和 [21]。尽管CNBE格式是无条件稳定的，时间步长仍根据精度选取。由于总体时间精度为一阶（反应采用后向欧拉法），我们选取 Δt，以使(i) U 的对流传运在每个时间步内移动不超过一个网格单元的一小部分，并且(ii) 在每次注射持续时间 τ内有足够多的时间步以捕获足够的信息。

当 $\Delta x = \Delta y = 0.01$cm 且 $\mathbf{h}_4 = (10^{-6},\ 10^{-6})$ cm/s $= (0.0864,\ 0.0864)$ cm/day 时，为保证平流精度，Courant–Friedrichs–Lewy条件要求 Courant数 $C \leq 1$ （并取$C = 0.7$），其中 C 的计算公式为:

$$C = \frac{|h_x|\Delta t}{\Delta x} + \frac{|h_y|\Delta t}{\Delta y} = 17.28\,\Delta t,$$

这表明 $\Delta t \le 0.0405$ 天。为保证脉冲给药精度，我们要求每个注射持续时间 τ约有 10–20 个时间步，即

$$\Delta t \in \left[\tfrac{\tau}{20},\ \tfrac{\tau}{10}\right].$$

在测试的脉冲宽度（$\tau \in \{0.30, 0.35, 0.50\}$ 天）范围内，这得出 $\Delta t \le 0.03$ 天。综合考虑后，所有模拟均采用 $\Delta t = 0.025$ 天。

3.4 计算域、边界条件和初始数据

计算域为 $\Omega = [0, L_x] \times [0, L_y]$，其中 $L_x = L_y = 1\,\text{cm}$。我们使用均匀笛卡尔网格，每个方向上有 $N_x = N_y = 101$ 个节点：

$$x_i = i\Delta x, \quad y_j = j\Delta y, \qquad \text{for } i = 0, \ldots, N_x - 1, \text{ and } j = 0, \ldots, N_y - 1,$$

其中 $\Delta x = \frac{L_x}{N_x - 1}$和 $\Delta y = \frac{L_y}{N_y - 1^\circ}$所有组分均施加齐次诺伊曼边界条件（零法向通量），并通过虚点技术实现。对于 $k = 1, \cdots, 4$，我们得到：

$$(u_k)_{-1,j} = (u_k)_{0,j}, \quad (u_k)_{N_x,j} = (u_k)_{N_x-1,j}, \quad (u_k)_{i,-1} = (u_k)_{i,0}, \quad (u_k)_{i,N_y} = (u_k)_{i,N_y-1}$$

为初始化空间异质性，我们将[17] 提出的一维肿瘤剖面扩展至二维组织，其中有三个平滑的肿瘤病灶，分别位于 $\mathbf{x}_1 = (0.35,\ 0.35)$、$\mathbf{x}_2 = (0.65,\ 0.35)$、$\mathbf{x}_3 = (0.50,\ 0.60)$，并设定 $R = 0.25$。定义

$$r_k(x, y) = \sqrt{(x - x_k)^2 + (y - y_k)^2}, \qquad G_k(x, y) = \begin{cases} \frac{1+\cos\left(\pi r_k(x,y)/R\right)}{2}, & r_k(x, y) \le R, \\ 0, & r_k(x, y) > R, \end{cases}$$

以及 $B(x, y) = G_1(x, y) + G_2(x, y) + G_3(x, y)$。在承载容量为 $K_T = 1/b_1$和 $K_N = 1/b_2$时，肿瘤密度与正常密度的初始分布为：

$$T_0(x, y) = \min\left\{0.05K_T + 0.20K_T\, B(x, y),\ 0.25K_T\right\}, \tag{3.6}$$

$$N_0(x, y) = \min\left\{0.65K_N\big(1 - 0.10B(x, y)\big),\ 0.75K_N\right\}, \tag{3.7}$$

从而使肿瘤密度在正常组织密度出现谷的位置出现峰。对于免疫细胞，我们模拟肿瘤被检测到后的早期阶段，此时免疫效应细胞开始从周围组织浸润肿瘤区域。因此，其密度最初在肿瘤边界附近较高，而在肿瘤中心为零：

$$I_0(x, y) = \max\left\{\,3.16{\times}10^5\big(0.375{-}0.235\ \operatorname{sech}^2(r_I(x, y))\big),\ 0\right\}, \qquad r_I(x, y) = \sqrt{(x - 0.50)^2 + (y - 0.43)^2}.$$

我们假设治疗前不存在药物，因此 $U_0 \equiv 0$。

3.5 脉冲给药方案与平滑门控

根据该模型，治疗药物由脉冲源 $v(t)$ 输送，且仅当正常密度高于安全阈值 a_0 时才会启动。赫维赛德门控被余弦平滑阶跃 C^1取代

$$H_\delta(\xi) = \begin{cases} 0, & \xi \le 0, \\ \dfrac{1 - \cos(\pi\xi/\delta)}{2}, & 0 < \xi < \delta, \\ 1, & \xi \ge \delta, \end{cases} \tag{3.8}$$

其中 $\xi := N - a_0$，以及 $\delta = 10^{-6}K_N$，如下面的图 1 所示，

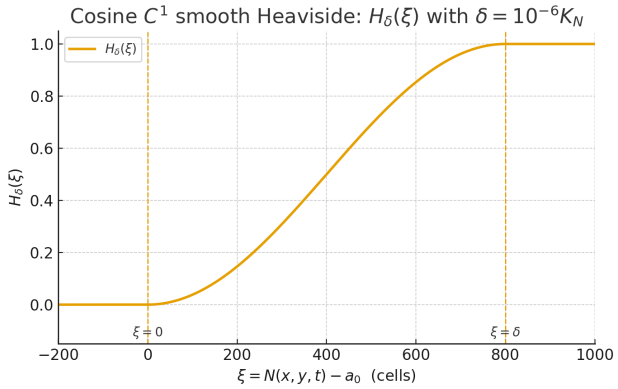


图 1：海维赛德平滑函数

令 $\mathbf{1}_{[a,b)}(t)$ 表示半开区间 $[a, b)$ 上的示性函数：

$$\mathbf{1}_{[a,b)}(t) = \begin{cases} 1, & a \le t < b, \\ 0, & \text{otherwise.} \end{cases}$$

令 $P > 0$ 为每个脉冲之间的周期，$\tau > 0$ 为脉冲宽度，$N^* \in \mathbb{N}$ 为脉冲数，$V_0 > 0$ 为每脉冲注射速率。对于开始时间为 $t_n = (n-1)P$、其中 $n = 1, \cdots, N^*$，给药源为

$$v(t) = V_0 \sum_{n=1}^{N^*} \mathbf{1}_{[t_n, t_n+\tau)}(t),$$

因此，N^*个脉冲的总给药剂量等于 $V_0 \tau N^*$。例如，图 2 展示了 $N^* = 7$ 次注射的脉冲给药函数 $v(t)$：脉冲间隔为 $P = 2$ 天，每次以速率$V_0 = 1.0$ 给药，持续 $\tau = 0.2$ 天。

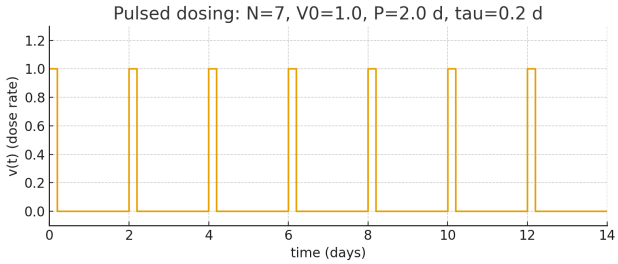


图 2：药物注射脉冲函数

3.6 正常组织-肿瘤、正常组织-肿瘤-免疫及正常组织-肿瘤-免疫-肿瘤微环境子系统的模拟

我们对三个系统进行了二维模拟：(i) NT基线系统（仅包含正常组织-肿瘤竞争）；(ii) NTI子系统（纳入免疫反应）；以及 (iii) 完整的 NTIU 系统（纳入化疗）。所有情况下均施加齐次诺伊曼边界条件，并采用第 3.2 节所述的 CNBE格式；参数取值遵循表 1。

3.6.1 NT方案：基线正常细胞-肿瘤竞争

NT模型的控制方程如下：

$$\begin{aligned}\partial_t N &= D_1\Delta N + \underbrace{r_2 N(1-b_2 N)\Big(\frac{N}{A_2}-1\Big) - c_4 T N}_{\mathcal{R}_N^{NT}(N,T)},\\ \partial_t T &= D_2\Delta T + \underbrace{r_1 T(1-b_1 T)\Big(\frac{T}{A_1}-1\Big) - c_3 T N}_{\mathcal{R}_T^{NT}(N,T)},\end{aligned} \tag{3.9}$$

满足齐次诺伊曼边界条件：

$$(D_k\nabla u_k)\cdot\nu = 0 \quad \text{on } \partial\Omega, \qquad k=1,2.$$

CNBE更新方程如下：

$$\begin{aligned}\frac{N_{i,j}^{n+1}-N_{i,j}^{n}}{\Delta t} &= \frac{D_1}{2}\Big(\Delta_h N_{i,j}^{n+1}+\Delta_h N_{i,j}^{n}\Big) + \mathcal{R}_N^{NT}\big(N_{i,j}^{n+1},T_{i,j}^{n+1}\big),\\ \frac{T_{i,j}^{n+1}-T_{i,j}^{n}}{\Delta t} &= \frac{D_2}{2}\Big(\Delta_h T_{i,j}^{n+1}+\Delta_h T_{i,j}^{n}\Big) + \mathcal{R}_T^{NT}\big(N_{i,j}^{n+1},T_{i,j}^{n+1}\big).\end{aligned} \tag{3.10}$$

图 3 和图 4 分别展示了正常细胞密度和肿瘤密度在 $t=0$、2 周和 4 周时的快照。

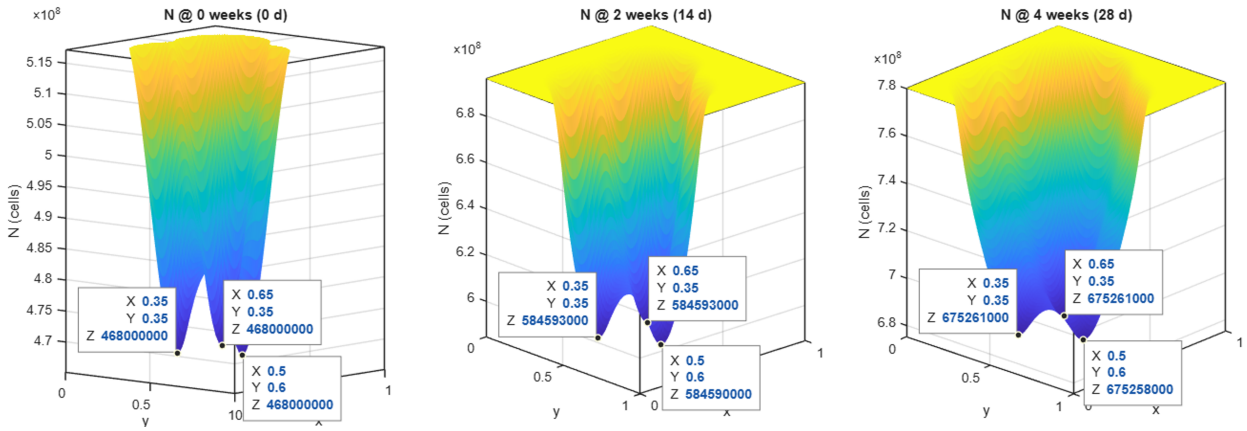


图 3：NT 方案： $t=0$、2、4 周时的正常细胞密度

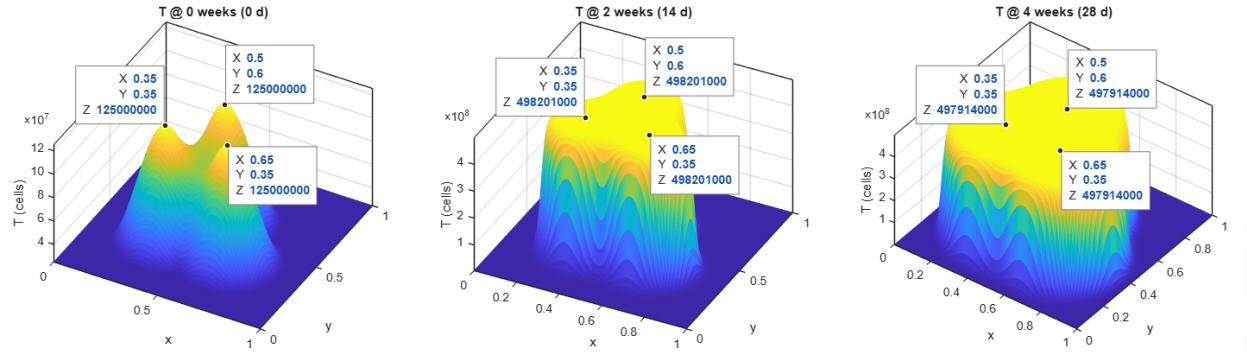


图 4：NT 方案： $t=0$、2、4 周时的肿瘤细胞密度

图 3 显示正常细胞密度略有增加，三个谷的形状几乎保持不变。这是因为扩散系数较小 D_1（迁移能力有限），且与含阿利效应项的逻辑斯蒂项相比，肿瘤与正常细胞竞争较弱（c_4 较小），因此正常细胞密度演化主要由逻辑斯蒂增长主导。结果是，初始模式得以保留，同时 N 在最初四周内缓慢趋近其环境容纳量 $K_N = 1/b_2$ 。

图 4 展示了肿瘤细胞密度的时间演化，其振幅稳步增大，空间范围也不断扩展：由于扩散，三个峰各自向外扩展，并在第四周开始合并成一个巨大的侵袭前沿。由于 c_3 较小，竞争项 $-c_3TN$ 对肿瘤密度的贡献极小。图中还显示，在没有免疫和药物效应的情况下，系统动态主要由逻辑斯蒂增长主导，使肿瘤密度在前两周内接近环境容纳量 $K_T = 1/b_1$ 。

3.6.2 NTI 方案：添加免疫反应

NTI模型的控制方程为:

$$\begin{aligned}
\partial_t N &= D_1\Delta N + \underbrace{r_2 N(1-b_2N)(\frac{N}{A_2}-1) - c_4NT}_{\mathcal{R}_N^{NTI}(N,T,I)},\\
\partial_t T &= D_2\Delta T + \underbrace{r_1 T(1-b_1T)(\frac{T}{A_1}-1) - c_3NT - c_2IT}_{\mathcal{R}_T^{NTI}(N,T,I)},\\
\partial_t I &= D_3\Delta I + \underbrace{s + \frac{\rho IT}{\alpha+T} - k_1 I - c_1 IT}_{\mathcal{R}_I^{NTI}(N,T,I)},
\end{aligned} \tag{3.11}$$

满足齐次诺伊曼边界条件:

$$(D_k\nabla u_k)\cdot\nu = 0 \quad \text{on } \partial\Omega, \qquad k = 1,2,3.$$

CNBE更新方程如下:

$$\frac{N_{i,j}^{n+1}-N_{i,j}^{n}}{\Delta t} = \frac{D_1}{2}\Big(\Delta_h N_{i,j}^{n+1} + \Delta_h N_{i,j}^{n}\Big) + \mathcal{R}_N^{NTI}\big(N_{i,j}^{n+1}, T_{i,j}^{n+1}, I_{i,j}^{n+1}\big), \tag{3.12}$$

$$\frac{T_{i,j}^{n+1}-T_{i,j}^{n}}{\Delta t} = \frac{D_2}{2}\Big(\Delta_h T_{i,j}^{n+1} + \Delta_h T_{i,j}^{n}\Big) + \mathcal{R}_T^{NTI}\big(N_{i,j}^{n+1}, T_{i,j}^{n+1}, I_{i,j}^{n+1}\big), \tag{3.13}$$

$$\frac{I_{i,j}^{n+1}-I_{i,j}^{n}}{\Delta t} = \frac{D_3}{2}\Big(\Delta_h I_{i,j}^{n+1} + \Delta_h I_{i,j}^{n}\Big) + \mathcal{R}_I^{NTI}\big(N_{i,j}^{n+1}, T_{i,j}^{n+1}, I_{i,j}^{n+1}\big), \tag{3.14}$$

图 5、图 6 和图 7 展示了 NTI 方案的结果:

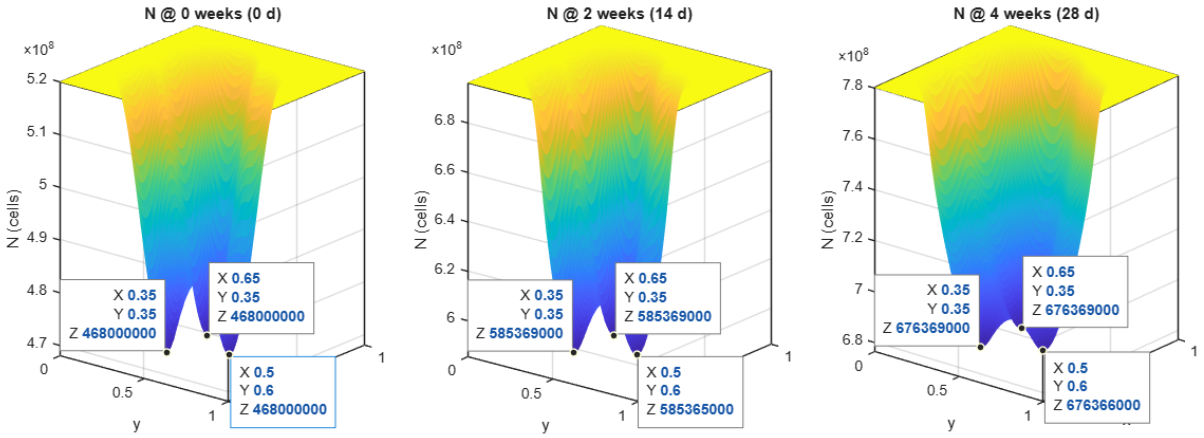


图5：NTI 方案： $t = 0$、2、4 周时的正常细胞密度

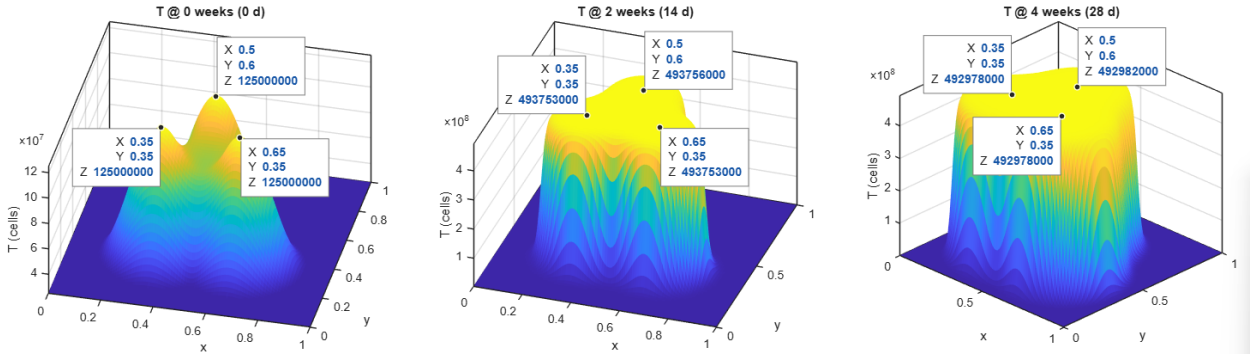


图6：NTI 方案： $t = 0$、2、4 周时的肿瘤细胞密度

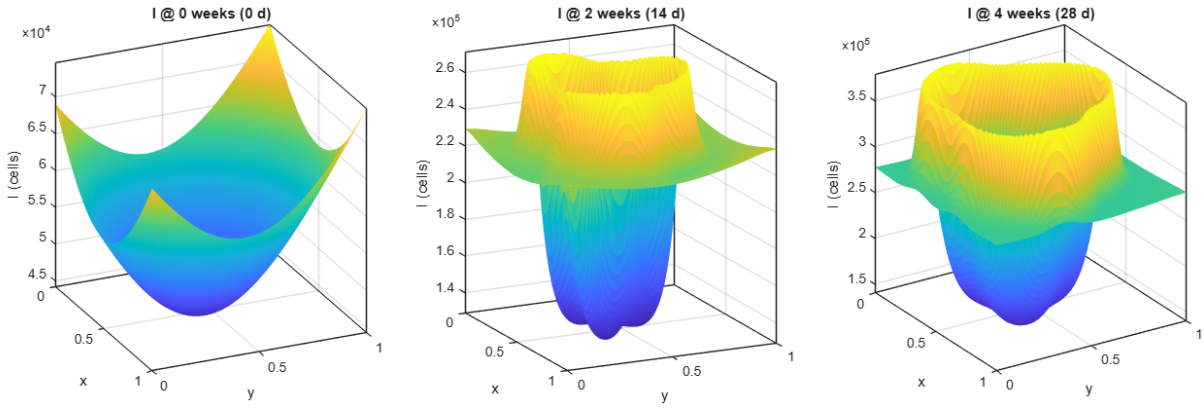


图7：NTI 方案： $t = 0$、2、4 周时的免疫细胞密度

NTI 方案最显著的特征是免疫密度的演变。图7显示， I 在 $0-4$ 周内振幅逐渐增大，表明源项和增殖项 $s + \rho IT/(\alpha + T)$带来的局部净增益超过了损失项 $k_1 I + c_1 IT$。还可以观察到，到第2周时， I 形成环状带，环绕着肿瘤峰值，而

环带逐渐增厚，其内缘向内推进。从第2周到第4周，环带继续向肿瘤内部渗透，但相对于肿瘤中心略微后移。这是因为在内缘附近， T 变大，免疫反应因此变为负值，I 随之衰减；而沿外缘， T 较小，免疫细胞群经历正的净增长。总体而言，观察结果表明，肿瘤区域附近存在活跃的免疫反应，并且由于迁移能力 D_3较大，免疫效应细胞会向肿瘤内部渗透。

图6显示，尽管存在免疫效应，肿瘤仍快速生长至其环境容纳量 K_T，并在第4周形成单一且宽阔的侵袭前沿。与NT情况相比，初始肿瘤病灶处的峰值有所降低，但降幅很小，平台值仍接近 K_T。这表明，在我们的参数设置下，免疫反应只能抑制肿瘤扩张，但无法对其进行控制。

比较图5和图3可以看出，正常组织的形状没有明显变化，三个谷的深度也没有显著变化。这是意料之中的，因为NT和NTI子系统中的 N方程完全相同，因此 N 的Logistic（具有阿利效应）动力学保持不变。此外，NTI模拟中的肿瘤轨迹仍接近NT情况下的轨迹，因此耦合项 $-c_4NT$ 在两个子系统中的量级相近。

3.6.3 NTIU方案：包含脉冲化疗的完整系统

最后，我们模拟完整的 NTIU 系统，其中平流仅包含在药物方程中。控制偏微分方程如下：

$$\begin{aligned}
\partial_t N &= D_1\Delta N + \mathcal{R}_N^{NTIU}(N,T,I,U),\\
\partial_t T &= D_2\Delta T + \mathcal{R}_T^{NTIU}(N,T,I,U),\\
\partial_t I &= D_3\Delta I + \mathcal{R}_I^{NTIU}(N,T,I,U),\\
\partial_t U &= D_4\Delta U - \nabla\cdot(\mathbf{h}_4 U) + \mathcal{R}_U^{NTIU}(N,T,I,U),
\end{aligned} \tag{3.15}$$

其中，反应项 $\mathcal{R}_N^{NTIU}$， $\mathcal{R}_T^{NTIU}$， $\mathcal{R}_I^{NTIU}$和 $\mathcal{R}_U^{NTIU}$遵循式 (1.9)–(1.12)，但用平滑门函数 (3.8) 替换 $H_\delta(N-a_0)$，并采用脉冲输入 $v(t)$。满足齐次诺伊曼边界条件：

$$(D_k\nabla u_k)\cdot\nu = 0\ (k=1,2,3), \qquad (D_4\nabla U - \mathbf{h}_4 U)\cdot\nu = 0 \quad \text{on } \partial\Omega.$$

CNBE更新方程如下：

$$\frac{N_{i,j}^{n+1}-N_{i,j}^{n}}{\Delta t} = \frac{D_1}{2}\big(\Delta_h N_{i,j}^{n+1} + \Delta_h N_{i,j}^{n}\big) + \mathcal{R}_N^{NTIU}\big(N_{i,j}^{n+1},T_{i,j}^{n+1},I_{i,j}^{n+1},U_{i,j}^{n+1}\big), \tag{3.16}$$

$$\frac{T_{i,j}^{n+1}-T_{i,j}^{n}}{\Delta t} = \frac{D_2}{2}\big(\Delta_h T_{i,j}^{n+1} + \Delta_h T_{i,j}^{n}\big) + \mathcal{R}_T^{NTIU}\big(N_{i,j}^{n+1},T_{i,j}^{n+1},I_{i,j}^{n+1},U_{i,j}^{n+1}\big), \tag{3.17}$$

$$\frac{I_{i,j}^{n+1}-I_{i,j}^{n}}{\Delta t} = \frac{D_3}{2}\big(\Delta_h I_{i,j}^{n+1} + \Delta_h I_{i,j}^{n}\big) + \mathcal{R}_I^{NTIU}\big(N_{i,j}^{n+1},T_{i,j}^{n+1},I_{i,j}^{n+1},U_{i,j}^{n+1}\big), \tag{3.18}$$

$$\frac{U_{i,j}^{n+1}-U_{i,j}^{n}}{\Delta t} = \frac{D_4}{2}\big(\Delta_h U_{i,j}^{n+1} + \Delta_h U_{i,j}^{n}\big) - \frac{1}{2}\big(\mathcal{A}_h U_{i,j}^{n+1} + \mathcal{A}_h U_{i,j}^{n}\big) \tag{3.19}$$

$$+ \mathcal{R}_U^{NTIU}\big(N_{i,j}^{n+1},T_{i,j}^{n+1},I_{i,j}^{n+1},U_{i,j}^{n+1}\big). \tag{3.20}$$

对于完整的 NTIU 系统，我们比较了表 2 中列出的四种脉冲治疗情形。情形 1–2 的总剂量相同，而情形 3–4 的总剂量较大，但彼此相同。

表2：NTIU给药案例。

Case	V_0	τ (天)	N^*
1	1.00	0.30	7
2	0.60	0.50	7
3	3.00	0.35	7
4	2.10	0.35	10

正常细胞密度的结果：图 8–11 展示了情形 1–4 在$t = 0$、2 周和 4 周时的正常细胞密度。

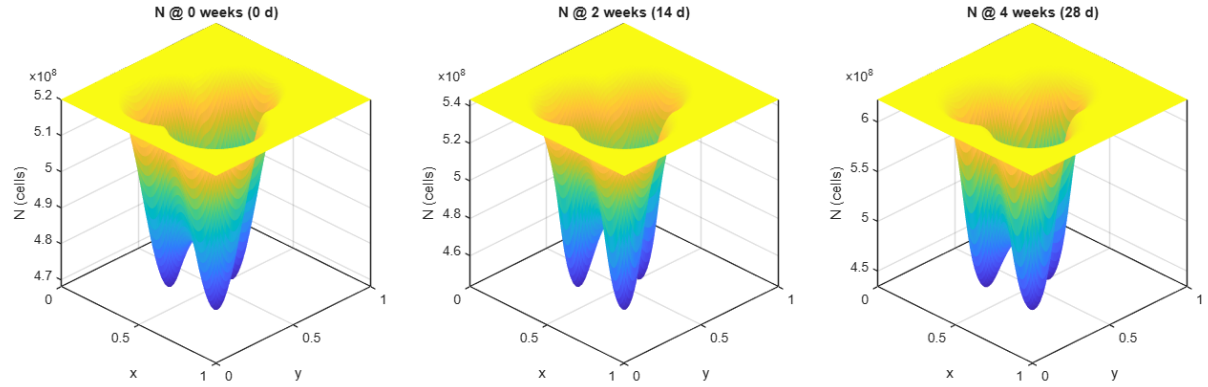


图8：NTIU方案（案例1）：第 $t = 0$、2、4周的正常细胞密度

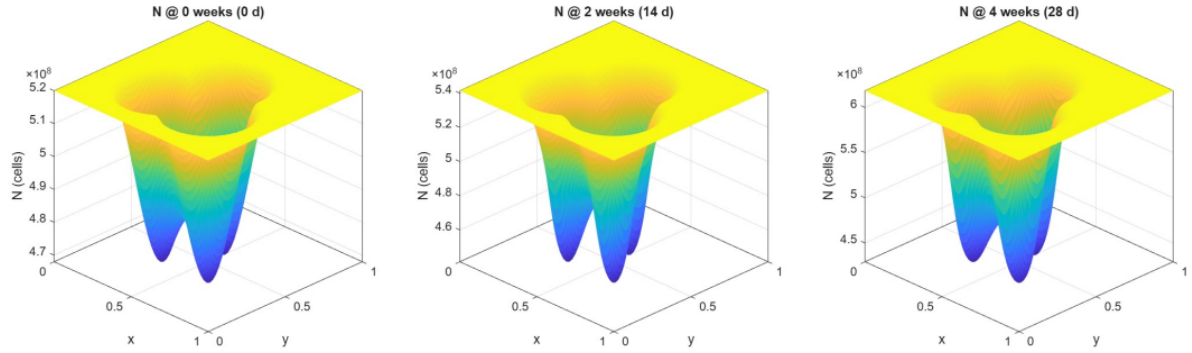


图9：NTIU方案（案例2）：第 $t = 0$、2、4周的正常细胞密度

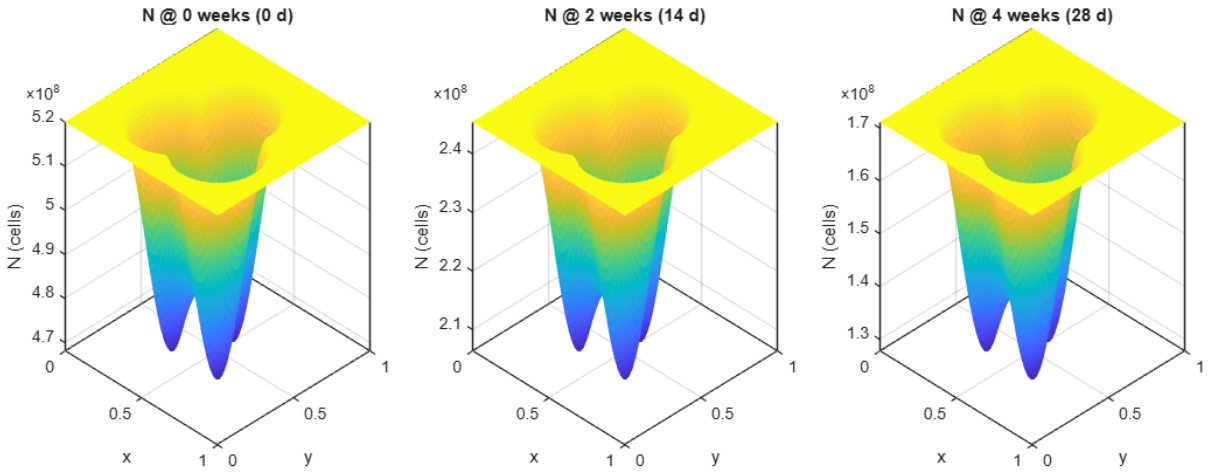


图10：NTIU方案（案例3）： $t=0$、2、4周时的正常细胞密度

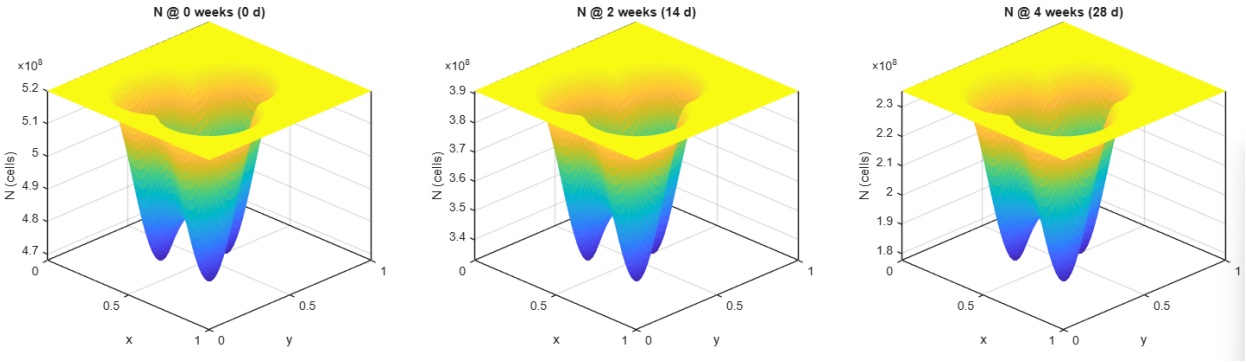


图11：NTIU方案（案例4）： $t=0$、2、4周时的正常细胞密度

在所有案例中，由于扩散较弱（ D_1较小），正常细胞密度保持其初始空间分布。案例1和案例2的振幅相近，而案例3和案例4则显著更低，其中案例3最低。

肿瘤细胞密度结果：图12-15展示了案例1-4在$t=0$、2和4周时的肿瘤细胞密度。

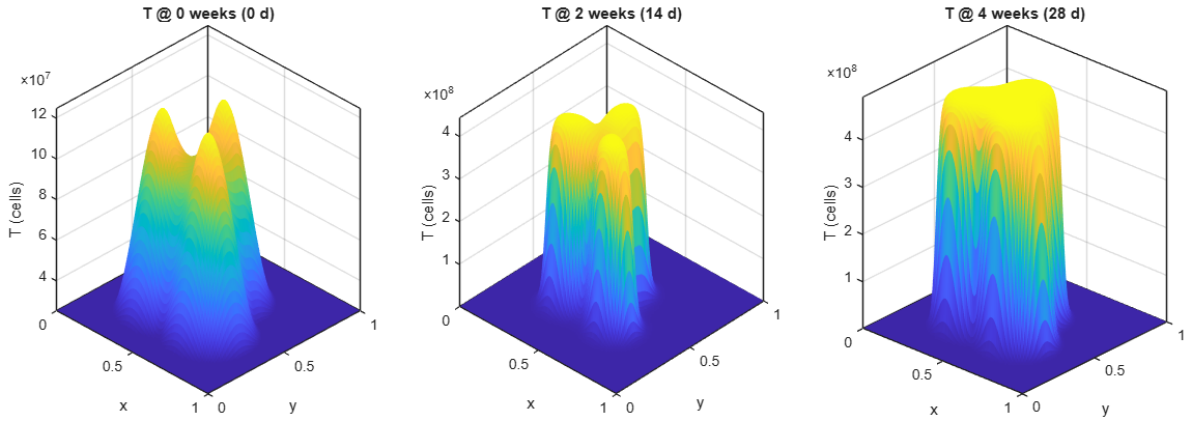


图12：NTIU方案（案例1）： $t = 0$、2、4周时的肿瘤细胞密度

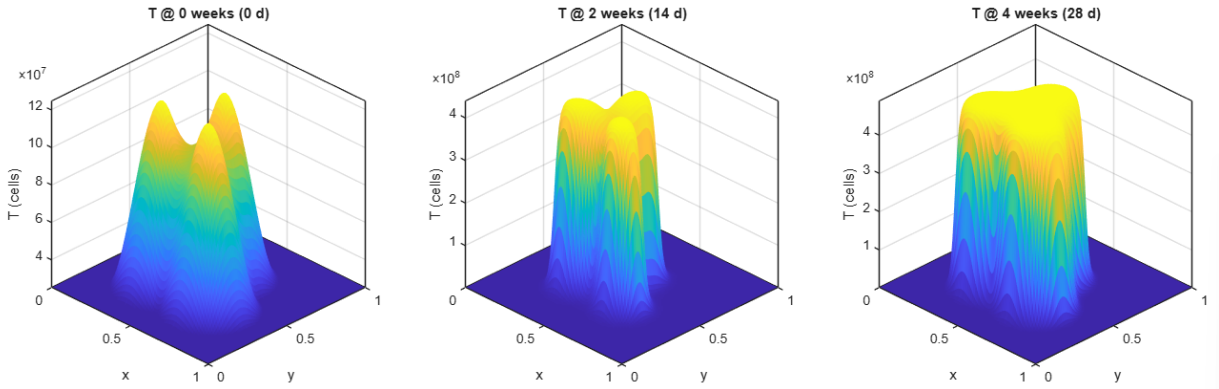


图13：NTIU方案（案例2）： $t = 0$、2、4周时的肿瘤细胞密度

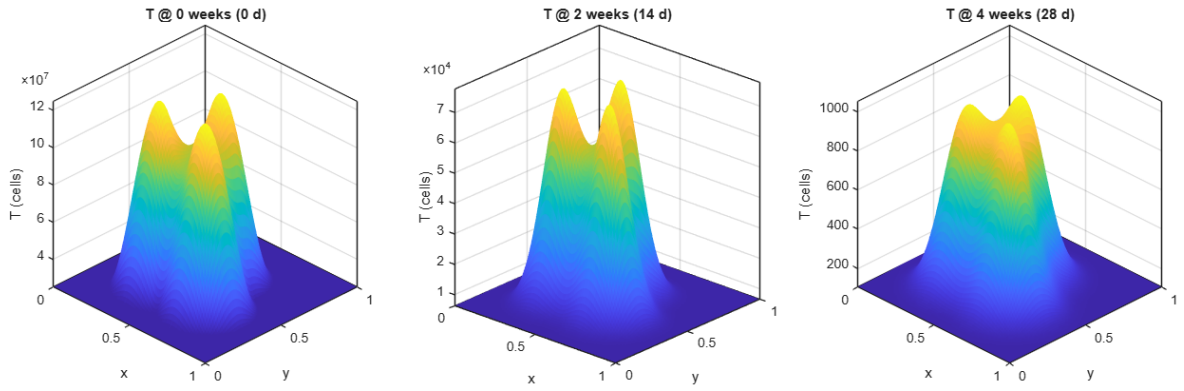


图14：NTIU方案（案例3）： $t = 0$、2、4周时的肿瘤细胞密度

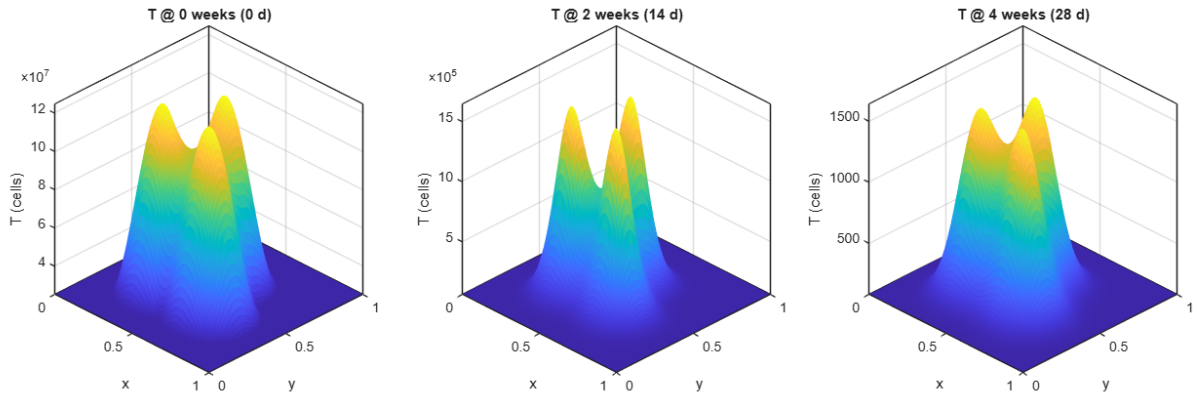


图15：NTIU方案（案例4）： $t = 0$、2、4周的肿瘤细胞密度

在案例1-2中，第2周和第4周的肿瘤密度表面在形状和振幅上都相似。与NT和NTI子系统相比，这两个案例在两个时间点都显示出侵袭前沿明显后退，而峰值幅度仅略有降低。案例3-4的整体肿瘤抑制效果甚至强于案例1-2。具体而言，案例3在第2周和第4周都使峰值幅度降幅最大。案例4在第2周和第4周都使侵袭前沿收缩最明显；尽管其第2周的峰值仍高于案例3，但到第4周时，两个案例的峰值幅度已相近。

免疫细胞密度结果：图16至图19展示了案例1至案例4在 $t = 0$、2和4周时的免疫细胞密度。

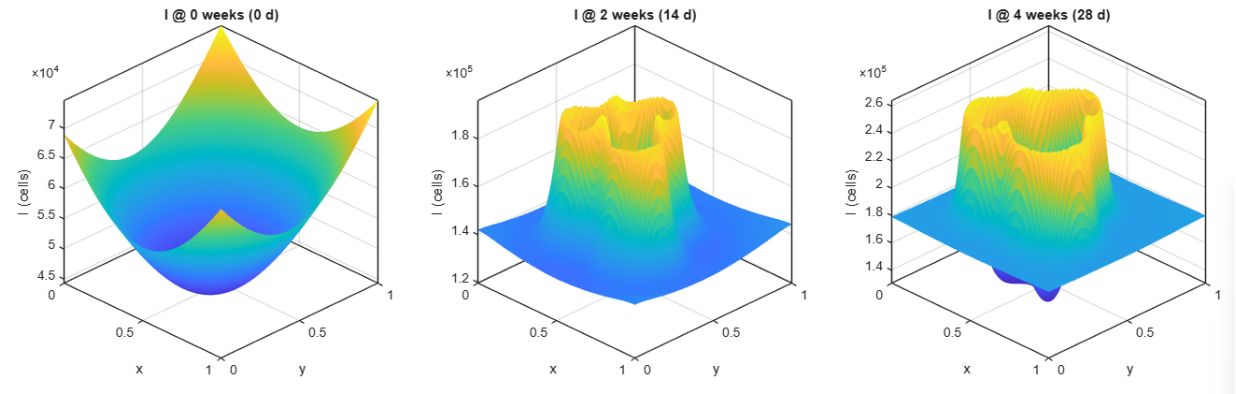


图16：NTIU方案（案例1）： $t = 0$、2、4周的免疫细胞密度

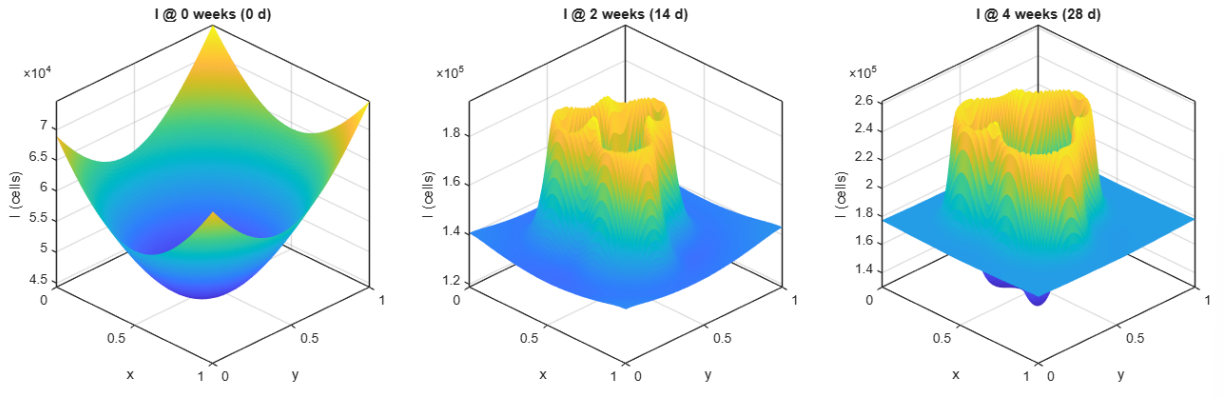


图17：NTIU方案（案例2）： $t=0$、2、4周时的免疫细胞密度

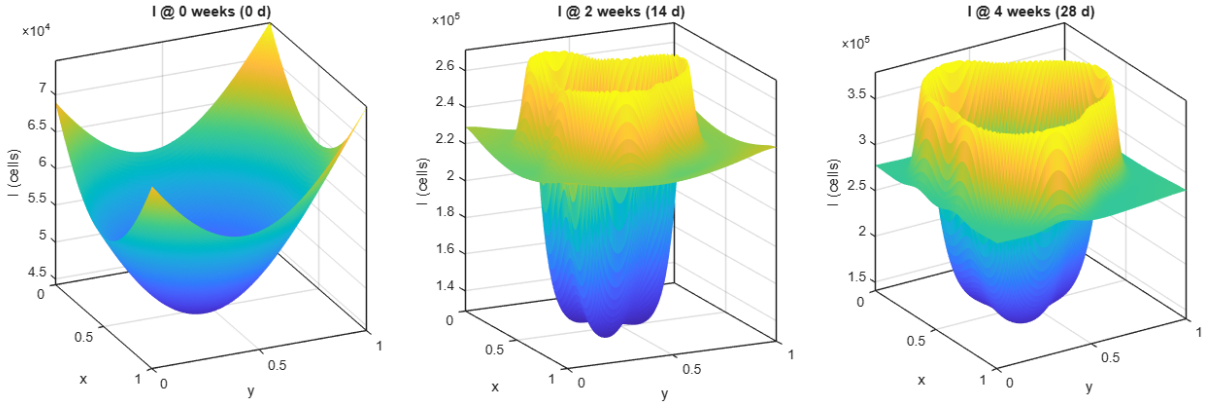


图18：NTIU方案（案例3）： $t=0$、2、4周时的免疫细胞密度 s

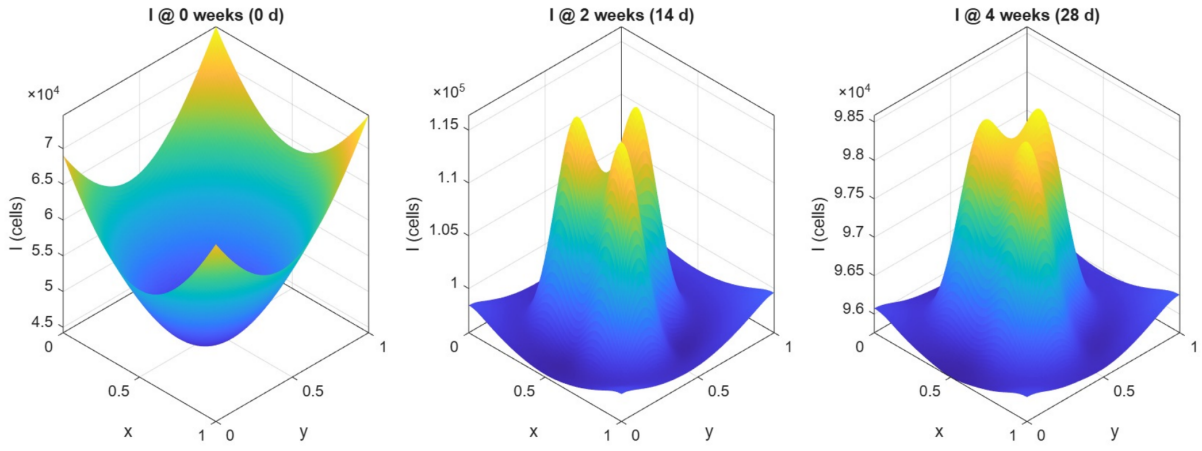


图19：NTIU方案（案例4）： $t=0$、2、4周时的免疫细胞密度 s

从模拟结果来看，案例1-3的免疫密度表面形状相似：呈环状带，环绕着肿瘤峰值。案例1和案例2的振幅相近，而案例3则显示出

带状区域顶部的峰值明显更高。在案例4中，第2周和第4周的免疫密度形成了与肿瘤病灶相匹配的三个峰；然而，这些峰值幅度低于案例3中观察到的环带峰值。

药物密度结果： 图20-23展示了案例1-4在0、2和4周时的药物浓度结果。

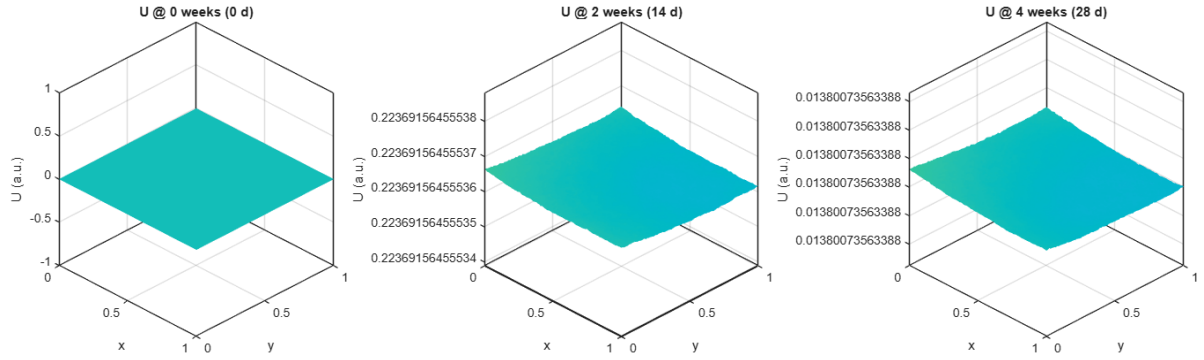


图20：NTIU方案（案例1）： $t = 0$、2、4周时的药物密度

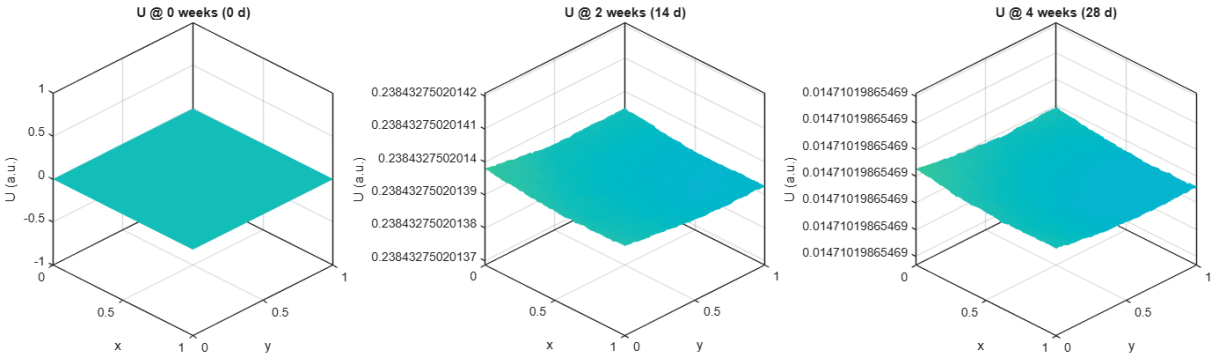


图21：NTIU方案（案例2）： $t = 0$、2、4周时的药物密度

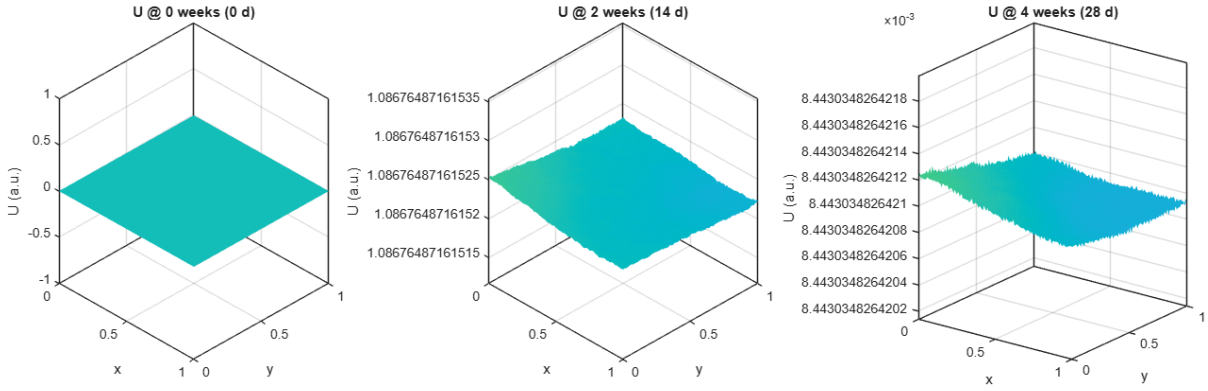


图22：NTIU方案（案例3）： $t = 0$、2、4周时的药物密度

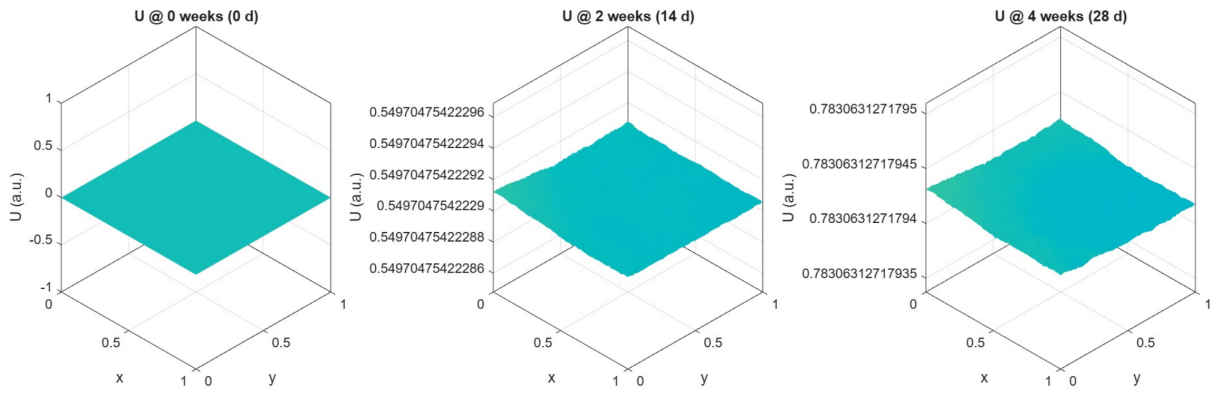


图23：NTIU方案（案例4）： $t = 0$、2、4周时的药物密度

在所有案例中，药物浓度曲面几乎呈平面状，表明其空间分布总体较为均匀。

结果与讨论 在 NT 方案中，我们考察没有免疫或药物作用时的正常组织–肿瘤动力学。肿瘤密度迅速上升，趋近其环境容纳量；到第2周，三个峰合并为一个宽阔的侵袭前沿，到第4周时，该前沿进一步扩展。在存在免疫反应时，NTI 方案显示免疫密度形成环绕肿瘤病灶的环状带。其振幅从第2周到第4周有所增加，环状带也变厚。还观察到，免疫增殖仅略微减少肿瘤，未能扭转肿瘤生长占主导的局面。正常组织受到的影响很小。

对于 NTIU 方案，我们测试了四种治疗方案。案例1–2（较低剂量）的药物总量低于案例3–4。所有案例中，药物递送到第2周时都显著抑制了肿瘤前沿；尤其是在第2周和第4周的所有案例中，肿瘤前沿都小于 NT 方案或 NTI 方案下的情况。在案例1–2中，肿瘤峰值幅度仅略有降低，正常组织和免疫密度也都小幅下降。观察发现，在药物总量和注射次数固定时，调整每次脉冲的速率或持续时间，整体结果相似。

相比之下，案例3–4采用更高的总剂量，同时保持两种方案的总剂量相同：案例3将其分为7次速率较高的脉冲给药，而案例4则采用10次速率较低的脉冲。案例3在第2周使肿瘤峰值幅度降低得最多，而案例4在第2周和第4周都更显著地收缩了侵袭前沿。到第4周时，两种方案的肿瘤总体缩减程度相当。在高剂量方案（案例3–4）中， U 的累积暴露量较大，也会更强烈地抑制免疫细胞群，这反映了由 $a_1\left(1-e^{-U}\right)I$ 项所描述的化疗免疫毒性副作用。值得注意的是，案例4对正常密度造成的附带损伤较小，这表明，将相同剂量分散为更多次、每次剂量较小的给药，或许能在控制肿瘤扩散至治疗周期结束时与案例3相近水平的同时，更好地保护正常组织；也就是说，考虑到对正常组织的保护，较长的治疗周期（更多次、强度较低的注射）或许更可取。

总体而言，这些结果表明，在药物总量固定的情况下，将给药剂量分配为更频繁、低强度的脉冲，可以在实现与少量、更强效脉冲相当的肿瘤控制效果的同时，更好地保护正常组织。

4 结论与未来工作

本文提出并分析了一个四物种反应-扩散-平流半线性抛物型模型，分别描述正常组织 N、肿瘤细胞 T、免疫效应细胞 I和化疗药物 U，并采用齐次诺伊曼边界条件。本研究具有两个显著特点：(i) 在 N 和 T 的生长项中均引入强阿利效应，以刻画低于临界阈值时的灭绝现象；(ii) 每个方程均采用散度形式的一般二阶椭圆算子，从而为异质组织输运和定向药物递送提供了灵活的框架。在解析方面，在最小结构假设下，我们建立了非负弱解的整体适定性，并推导出任意有限时间区间上的一致 $L^\infty(Q_{T^*})$界。特别地，在 $[0,T^*]$ 上的有界性排除了有限时爆破，并通过标准的爆破二择一得到唯一的整体解。在计算方面，我们开发了一种守恒型CNBE格式：对扩散-平流项采用隐式处理，对非线性反应项采用后向欧拉法，并结合虚点诺伊曼边界。模拟结果展示了一个一致的过程：从基线肿瘤侵袭（NT），到不含化疗的免疫效应子系统（NTI），再到脉冲给药下的肿瘤抑制（NTIU）。对于每个周期固定的总剂量，我们观察到一种给药方案权衡：较少的高速率脉冲能够产生更强的早期峰值抑制，而更频繁、更温和的脉冲则能以更好的正常组织保护，实现对侵袭前沿相当的控制。我们还想提及一篇近期论文 [4]，该论文研究了一个类似的模型，其中药物通过组织边界注射进入。

未来有若干自然的拓展方向。从分析角度看，在额外的光滑性假设下，将弱解提升到更高的正则性类，并研究长期动力学，会很有意义。从建模和数值计算的角度看，可以用平滑的阿利函数替代尖锐的强阿利因子，以减少阈值引起的数值困难。

5 附录 A

5.1 定理 2.5.1 的证明

证明。给定一个序列 $\{\mathbf{w}^j\}_{j=1}^{\infty}$，其收敛到$\mathbf{w} \in K$ 中

$$\|\mathbf{w}^j - \mathbf{w}\|_{L^\infty(Q_{T^*};\mathbb{R}^4)} \to 0 \quad \text{as } j \to \infty.$$

令$\mathbf{u}^{*j} = M[\ \mathbf{w}^j]$, $\mathbf{u}^* = M[\mathbf{w}]$, 和$\mathbf{v}^j = \mathbf{u}^{*j} - \mathbf{u}^*$。对于每个分量 $k = 1,\dots,4$, v_k^j 求解 s

$$\partial_t v_k^j + L_k[v_k^j] \;=\; F_k(x,t,\mathbf{w}^j) \;-\; F_k(x,t,\mathbf{w}), \qquad (x,t) \in Q_{T^*}, \tag{5.1}$$

$$(D_k(x,t)\nabla v_k^j) \cdot \nu \;=\; 0, \qquad (x,t) \in S_{T^*}, \tag{5.2}$$

$$v_k^j\,(x,0) \;=\; 0, \qquad x \in \Omega. \tag{5.3}$$

首先， $F_k(x,t,\mathbf{w})$ 关于$\mathbf{w}$ 在 K 上是局部利普希茨连续的，对每个 $k = 1,\dots,4$ 都成立；令 L 为一个利普希茨常数，使得

$$|F_k(x,t,\mathbf{w}^j) - F_k(x,t,\mathbf{w})| \le L\,|\mathbf{w}^j - \mathbf{w}|. \tag{5.4}$$

将 (5.1) 乘以 $2v_k^j$，在 Ω 上积分，对 $k = 1$、.....、4 求和，并利用 (5.2) 和 **H(1)** 分部积分。利用 (5.4) 和 Young 不等式（其中 ϵ_1、 $\epsilon_2 > 0$），得到

$$\frac{d}{dt}\sum_{k=1}^{4}\int_\Omega \big(v_k^j(\cdot,t)\big)^2\,dx \le C_1\sum_{k=1}^{4}\int_\Omega \big(v_k^j(\cdot,t)\big)^2\,dx + C_2\sum_{\ell=1}^{4}\int_\Omega \big(w_\ell^j - w_\ell\big)^2\,dx, \tag{5.5}$$

其中 $C_1 = C_1(d_0、\ h^*、\ \epsilon_1、\ \epsilon_2)$ 和 $C_2 = C_2(L、\ \epsilon_2)$。取 $\epsilon_1 = \frac{d_0}{2h^*}$ 和 $\epsilon_2 = 1$，则 $C_1 = \frac{(h^*)}{d_0}^2 + 1 > 0$ 和 $C_2 = 4L^2$。将 Gr¨onwall不等式应用于 (5.5)，并利用 $v_k^j(\cdot、\ 0) = 0$，得到

$$\sup_{0\le t\le T^*} \sum_{k=1}^{4} \|v_k^j(\cdot,t)\|^2_{L^2(\Omega)} \le C(T^*)\,\|\mathbf{w}^j - \mathbf{w}\|^2_{L^2(Q_{T^*})} \ \to\ 0. \tag{5.6}$$

根据 M 的定义以及 H¨older 估计 (2.20)，$\{\mathbf{u}^{*j}\}$ 在 $C^{\beta,\beta/2}(\overline{Q_{T^*}};\ \mathbb{R}^4)$ 中一致有界，函数族 $\overline{\{\mathbf{v}^j\}}$ 在 Q_{T^*} 上一致有界且等度连续。因此，根据 Arzel`à–Ascoli 定理，$\overline{\{\mathbf{v}^j\}}$ 的任意子序列都存在一个进一步的子序列，在 $C(Q_{T^*};\ \mathbb{R}^4)$ 中收敛到某个极限 $\mathbf{v}$。(5.6) 中的 L^2 收敛迫使$\mathbf{v} \equiv \mathbf{0}$，因此整个序列满足

$$\|\mathbf{v}^j\|_{L^\infty(Q_{T^*};\mathbb{R}^4)} \to 0.$$

因此，$\mathbf{u}^{*j} \to \mathbf{u}^*$ 属于 $L^\infty(Q_{T^*};\ \mathbb{R}^4)$，且 $M\colon\ K \to K$ 连续。 □

5.2 引理 2.3.2 (b) 部分的证明

我们先回顾下面的 Gagliardo-Nirenberg 不等式。

命题5.1.1（有界区域上的加利亚多–尼伦伯格不等式）。
设 $\Omega\ \subset\ \mathbb{R}^n$ 是一个可测、有界、开且连通的区域。设 $1\ \le\ q\ \le\ \infty$ 和$1 \le r \le \infty$。设 $j, m \in \mathbb{N}$ 满足 $j < m$，并设 $p \ge 1$。假设 $m - j - \frac{n}{r}$ 是一个非负整数，并设 $\theta \in [0,1]$ 满足以下关系

$$\frac{1}{p} \ =\ \frac{j}{n} \ +\ \theta\Big(\frac{1}{r} - \frac{m}{n}\Big) \ +\ \frac{1-\theta}{q}, \quad \frac{j}{m} \le \theta < 1$$

成立。因此存在仅取决于 n、m、j、p、q、r、θ 和 Ω 的 $C_g > 0$，使得对所有满足 $D^m u \in L^r(\Omega)$ 和 $u \in L^q(\Omega)$ 的 u，

$$\|D^j u\|_{L^p(\Omega)} \le C_g\,\|D^m u\|^{\theta}_{L^r(\Omega)}\,\|u\|^{1-\theta}_{L^q(\Omega)} + C_g\,\|u\|_{L^\sigma(\Omega)}, \tag{5.7}$$

其中 $\sigma \in [1,\infty]$ 是任意的 [28]。

有了命题5.1.1，我们接下来进行证明。

证明（引理 *2.3.2(b)*）。假设引理 2.3.2 （**a**）成立，即

$$\sup_{0\le t\le T^*} \int_\Omega u(x,t)^2\,dx \le M_0(T^*). \tag{5.8}$$

固定 $p \in \mathbb{N}$、$p \ge 3$，并令

$$w := u^{\frac{p+1}{2}} \qquad (\text{so } w^2 = u^{p+1}).$$

步骤 1：关于 w 的能量。将 (2.2) 乘以 u^p 并在 Ω 上积分。利用 (2.3) 和分部积分，

$$\frac{1}{p+1}\frac{d}{dt}\int_\Omega u^{p+1}\,dx + \underbrace{p\int_\Omega D\nabla u\cdot\nabla u\,u^{p-1}\,dx}_{I} = \underbrace{\int_\Omega h\cdot\nabla u\,u^p\,dx}_{II} + \underbrace{\int_\Omega f(x,t,u)\,u^p\,dx}_{III}. \tag{5.9}$$

用 w改写 I：

$$I \geq \frac{4p\,d_0}{(p+1)^2}\int_\Omega |\nabla w|^2\,dx. \tag{5.10}$$

对于 II，由于 $\nabla(w^2) = (p+1)u^p\nabla u$，由 Young不等式（ $\epsilon_1 > 0$ ）可得

$$II = \frac{1}{p+1}\int_\Omega h\cdot\nabla(w^2)\,dx \leq \frac{h^*}{p+1}\Big(\epsilon_1\int_\Omega |\nabla w|^2 dx + \frac{1}{\epsilon_1}\int_\Omega w^2 dx\Big). \tag{5.11}$$

对于 III，令 $a = u^{p-1}$ 和 $b = fu$，对 $\epsilon_2 > 0$ 使用 Young不等式（其中 $s = \frac{p+1}{p-1}$、 $r = \frac{p+1}{2}$）：

$$\begin{aligned} III &= \int_\Omega f\,u\,u^{p-1}\,dx \\ &\leq \frac{\epsilon_2(p-1)}{p+1}\int_\Omega u^{p+1}\,dx + \frac{2}{p+1}\,\epsilon_2^{-\frac{p-1}{2}}\underbrace{\int_\Omega (fu)^{\frac{p+1}{2}}\,dx}_{III_1}. \end{aligned} \tag{5.12}$$

利用 $fu \leq \bar{C}(1+u^2)$，可得

$$III_1 \leq \bar{C}^{\frac{p+1}{2}}\int_\Omega u^{p+1}\,dx + \bar{C}^{\frac{p+1}{2}}|\Omega|. \tag{5.13}$$

因此

$$III \leq \Big(\frac{\epsilon_2(p-1)}{p+1} + \frac{2}{p+1}\epsilon_2^{-\frac{p-1}{2}}\bar{C}^{\frac{p+1}{2}}\Big)\int_\Omega u^{p+1}\,dx + \frac{2}{p+1}\epsilon_2^{-\frac{p-1}{2}}\bar{C}^{\frac{p+1}{2}}|\Omega|. \tag{5.14}$$

代入 (5.10)、 (5.11) 和 (5.14) 到 (5.9) 中，两边乘以 $(p+1)$，并取 $\epsilon_1 = \frac{2pd_0}{h^*(p+1)}$。于是

$$\frac{d}{dt}\int_\Omega w^2\,dx + C_1(p)\int_\Omega |\nabla w|^2\,dx \leq C_2(p)\int_\Omega w^2\,dx + C_3(p), \tag{5.15}$$

其中 $C_1(p) = \frac{2pd_0}{p+1} > 0$ 和 $C_2(p)$ $C_3(p)$ 仅依赖于 p、 ϵ_2 和已知数据。

步骤 2：对 w 应用 Gagliardo-Nirenberg 不等式。根据命题5.1.1，取 $j = 0$， $m = q = \sigma = 1$，以及$r = p = 2$,

$$\|w\|_{L^2(\Omega)} \leq C_g\|\nabla w\|^\theta_{L^2(\Omega)}\|w\|^{1-\theta}_{L^1(\Omega)} + C_g\|w\|_{L^1(\Omega)}, \tag{5.16}$$

其中 $\theta = \frac{n}{n+2}$。利用 $(a+b)^2 \leq 2(a^2+b^2)$ 和加权Young不等式（取 $\epsilon_3 > 0$），可得

$$\|\nabla w\|^2_{L^2(\Omega)} \geq C_4\|w\|^2_{L^2(\Omega)} - C_5\|w\|^2_{L^1(\Omega)}, \tag{5.17}$$

常数 C_4， $C_5 > 0$ 仅依赖于 Ω 和 C_g。

步骤 3：Alikakos迭代。（见 [1]）将 (5.17) 代入 (5.15)，得到

$$\frac{d}{dt}\int_\Omega w^2\,dx + \Big(\underbrace{C_1(p)C_4 - C_2(p)}_{C_6(p)}\Big)\int_\Omega w^2\,dx \leq C_3(p) + C_1(p)C_5\|w\|^2_{L^1(\Omega)}. \tag{5.18}$$

初始步骤 $p_1 = 3$。

对于 $p = p_1 = 3$，我们有 $w = u^2$。由 (5.8)，我们有

$$\|w\|_{L^1(\Omega)} = \int_\Omega u^2\,dx \leq M_0(T^*), \quad \Rightarrow \quad \|w\|^2_{L^1(\Omega)} \leq (M_0(T^*))^2.$$

选取 ϵ_2, ϵ_3，使得 $C_6(p_1 = 3) > 0$，并对 (5.18) 应用 Gr¨onwall 不等式，其中 $p = 3$:

$$\sup_{0\le t\le T^*}\int_\Omega w^2\,dx = \sup_{0\le t\le T^*}\int_\Omega u^4\,dx \le \hat{M}(T^*)_{p_1+1} = \hat{M}(T^*)_4, \tag{5.19}$$

ˆ其中， $M(T^*)_4$ 仅取决于 $M_0(T^*)$和已知数据。

对 p_k进行迭代 $_{+1}$.

按照 Alikakos [[1]],，令 $p_1 = 3$ 和 $p_{k+1} := 2p_k + 1$，其中 $k = 1$，2，. . . ，使得 $p_k = 2^{k+1} - 1 \to \infty$。对于每个 k，定义第（$k + 1$）次迭代 $w_{k+1} := u^{\frac{p_{k+1}+1}{2}} = u^{p_k+1}$，使得

$$\|w_{k+1}\|_{L^1(\Omega)} = \int_\Omega u^{p_k+1}\,dx = \int_\Omega u^{2^{k+1}}\,dx. \tag{5.20}$$

假设归纳假设成立

$$\sup_{0\le t\le T^*}\int_\Omega u^{p_k+1}\,dx \le \hat{M}(T^*)_{p_k+1},$$

so

$$\sup_{0\le t\le T^*}\|w_{k+1}\|_{L^1(\Omega)} \le \hat{M}(T^*)_{p_k+1} \quad \Rightarrow \quad \sup_{0\le t\le T^*}\|w_{k+1}\|^2_{L^1(\Omega)} \le \left(\hat{M}(T^*)_{p_k+1}\right)^2.$$

在 $p = p_{k+1}$下使用（5.18），

$$\frac{d}{dt}\int_\Omega w_{k+1}^2 dx + C_6(p_{k+1})\int_\Omega w_{k+1}^2 dx \le C_3(p_{k+1}) + C_1(p_{k+1})C_5\|w_{k+1}\|^2_{L^1(\Omega)}. \tag{5.21}$$

取 ϵ_2， ϵ_3，使得 $C_6(p_{k+1}) > 0$；由 Gr¨onwall 不等式,

$$\sup_{0\le t\le T^*}\int_\Omega w_{k+1}^2 dx = \sup_{0\le t\le T^*}\int_\Omega u^{2p_k+2} dx \le \hat{M}(T^*)_{p_{k+1}+1}. \tag{5.22}$$

因此，对于所有 k,

$$\sup_{0\le t\le T^*}\|u(\cdot,t)\|_{L^{p_k+1}(\Omega)} \le C_k(T^*),$$

对于序列 $p_k \to \infty$。由于Ω有界，令 $k \to \infty$，得到

$$\sup_{0\le t\le T^*}\|u(\cdot,t)\|_{L^\infty(\Omega)} \le \hat{M}(T^*).$$

□

参考文献

[1] Nicholas D. Alikakos，反应扩散方程解的Lp界，《偏微分方程通信》**4** (1979)，第8期，827–868。

[2] Rubayyi T. Alqahtani、Abdelhamid Ajbar和EmanHamedAljebli，化疗下肿瘤—免疫细胞相互作用模型的动力学，《Mathematics》**13** (2025)，第13期，1–22。

[3] Vivi Andasari、Alf Gerisch、Georgios Lolas、Andrew South 和 Mark Chaplain，癌细胞侵袭组织的数学建模：数学分析与计算模拟带来的生物学洞见，《Journal of mathematical biology》**63**（2011），141–71。

[4] H. M. Yin、B. Q. Tang、J. Morgan，癌症治疗中反应-扩散系统的存在性、稳定性与最佳药物剂量，arXive:2408,02227v1 1（2024），1–30。[5]Katrin B¨ottger、Haralambos Hatzikirou、Anja Voss-B¨ohme、Elisabetta Cavalcanti-Adam、Miguel Herrero 和 Andreas Deutsch，新出现的阿利效应对肿瘤起始和持续至关重要，《PLoS Comput Biol》11（2015），e1004366。[6] Robert S. Cantrell 和 Chris Cosner，《通过反应–扩散方程研究空间生态学》，Wiley 数学与计算生物学系列，John Wiley & Sons，奇切斯特，2004。[7] Ying Chen 和 John S. Lowengrub，复杂且不断演变的微环境几何结构中的肿瘤生长：弥散域方法，《Journal of Theoretical Biology》361（2014），14–30。[8] Franck Courchamp、L.K. Berec 和 Joanna Gascoigne，《生态学与保护中的阿利效应》，第36卷，Oxford Press，2008年2月。[9] Lisette G. de Pillis 和 Ami E. Radunskaya，具有免疫耐药和药物治疗的肿瘤数学模型：一种最优控制方法，《Journal of Theoretical Medicine》3（2001），79–100。[10] ，最优控制肿瘤模型的动力学：案例研究，《Mathematical and Computer Modelling》37（2003），1221–1244。[11] Marcello Delitala 和 Mario Ferraro，阿利效应与癌症演化和治疗相关吗？《AIMS Mathematics》（2020），7649–7660。[12] M. W. Dewhirst 和 T. W. Secomb，药物从血管向肿瘤组织的运输，《Nature Reviews Cancer》17（2017），第10期，738–750。[13] A. M Drake、J. M. & Kramer，阿利效应，《Nature Education Knowledge》3（2011），1–20。[14] Martin Eisen，《细胞生物学与癌症化疗中的数学模型》，Springer-Verlag，纽约，1979。[15] Amina Eladdadi、Peter S. Kim 和 Daniel G. Mallet（编），《肿瘤–免疫系统动力学的数学模型》，Springer 数学与统计学会议录，Springer，纽约，2014。[16] Lawrence C. Evans，《偏微分方程》，第2版，Graduate Studies in Mathematics，第19卷，美国数学会，2010。[17] Ansarizadeh Fatemeh、Singh Manmohan 和 Richards David，肿瘤细胞对化疗的消退建模，《Applied Mathematical Modelling》48（2017），96–112。[18] 美国食品药品监督管理局，阿霉素（盐酸多柔比星）注射液，美国国立卫生研究院，2012。[19] Avner Friedman，《癌症模型及其数学分析》，第1872卷，Elsevier，2005。[20] Philip Gerlee、Philipp Altrock、Adam Malik、Cecilia Krona 和 Sven Nelander，自分泌信号传导可以解释癌细胞群体中阿利效应的出现，《PLOS Computational Biology》18（2022），e1009844。

[21]Ernst Hairer 和 Gerhard Wanner，常微分方程 *II* 的求解：刚性问题与微分代数问题，第 2 版，Springer Berlin，1996 年。[22] W. Hundsdorfer 和 J. G. Verwer，时变平流–扩散–反应方程的数值解，Springer Berlin，2003 年。[23] Kaitlyn Johnson、Grant Howard、William Mo、Michael Strasser、Ernesto Lima、Sui Huang 和 Amy Brock，低密度下癌细胞群体生长动力学偏离指数增长模型，提示存在阿利效应，PLOS Biology **17**（2019），e3000399。[24] Denise Kirschner 和 John Carl Panetta，肿瘤–免疫相互作用的免疫疗法建模，Journal of Mathematical Biology **37**（1998），235–252。[25] V. A. Kuznetsov、I. Makalkin、M. A. Taylor 和 A. S. Perelson，免疫原性肿瘤的非线性动力学：参数估计与全局分岔分析，Bulletin of Mathematical Biology **56**（1994），第 2 期，295–321。[26] V.A. Kuznetsov，肿瘤生长过程中的免疫过程动力学，莫斯科，Nauka，1992 年。[27] O. A. Ladyzhenskaya、V. A. Solonnikov 和 N. N. Ural’tseva，抛物型线性与拟线性方程，美国数学会，1968 年。[28] Louis Nirenberg，关于椭圆型偏微分方程，Annali della Scuola Normale Superiore di Pisa (3) **13**（1959），115–162。[29] Tiina Roose、Stephen Chapman 和 Philip Maini，无血管肿瘤生长的数学模型，SIAM Review **49**（2007），179–208。[30] Robert Rosen，数学生物学基础，Academic Press，纽约，1972 年，多卷本专著；广受引用的奠基性著作。[31] Philip Stephens、William Sutherland 和 R. Freckleton，什么是阿利效应？，Oikos **87**（1999），185–190。[32] John C. Strikwerda，有限差分格式与偏微分方程，第 2 版，SIAM，2004 年。[33] Dominik Wodarz 和 Natalia L. Komarova，癌症动力学：肿瘤学的数学基础，World Scientific，新加坡，2014 年。[34] Hong-Ming Yin，偏微分方程及其应用：连接应用科学领域学生与研究人员的桥梁，Academic Press，2024 年。[35] Hong-Ming Yin，描述细胞与药物相互作用的反应–扩散系统，Communications on Pure and Applied Analysis**25**（2026），123–139。