# 附錄

## 附錄一：楔型管內的流場分佈

為了詳細的描述腫瘤內變異細胞間的血液流場分佈，我們假設每一個變異細胞間隙可視為一個吸附基本單位(UBE, Unit bed element)，即為一個SCT楔型管，並令此楔型管的入口半徑與直徑分別為 $r_{max}$ 和 $d_{max}$，最窄半徑與直徑為 $r_c$ 和 $d_c$。而其中 $r_{max}$ 與 $r_c$ 可表示為[8]

$$r_c = \frac{d_c}{2} = 0.175 d_f \qquad \text{(A1-1)}$$

$$r_{max} = \frac{d_{max}}{2} = \frac{1}{2}\left[\frac{\varepsilon(1-S_{wi})}{1-\varepsilon}\right]^{1/3} d_f \qquad \text{(A1-2)}$$

其中，$S_{wi}$ 在文獻中[9]原為過濾床的不可還原飽和度，可由壓力飽和圖求得，ε則表示過濾床的孔隙度。而在本論文中，$S_{wi}$ 則視為腫瘤細胞的不可還原飽和度，ε則表示腫瘤細胞的孔隙度。

在描述流場時，一般可使用 Navier-Stokes 方程式求解，但是二維或三維 Navier-Stokes 方程式的求解相當的困難，因此需藉助特殊方法，例如對於固定密度與黏度的流體可以使用流線函數(Streamline function)來求解。假設血液流體的密度為一定值，且為不可壓縮的牛頓流體，當在 $r_w \le r \le -r_w$ 的範圍內，可以將其流線函數 $\psi$ 表示為：

$$E^4\psi = 0 \tag{A1-3}$$

若其速度分量以軸對稱的二維圓柱座標系統來描述，則可表示如下：

$$u_r = \frac{1}{r}\frac{\partial \psi}{\partial z} \tag{A1-4}$$

$$u_z = -\frac{1}{r}\frac{\partial \psi}{\partial r} \tag{A1-5}$$

$$E^2 \equiv \frac{\partial^2}{\partial r^2} - \frac{1}{r}\frac{\partial}{\partial r} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \tag{A1-6}$$

若此時血液流體在楔型管表面不滑動，且在管中央流速最大時，則邊界條件如下：

$$u_r = u_z = 0 \quad \text{當} \quad r = r_w \tag{A1-7}$$

$$\frac{\partial u_z}{\partial r} = 0 \quad u_r = 0 \quad \text{當} \quad r = 0 \tag{A1-8}$$

因此可解得零階、一階及二階的流力線函數擾動解，如下所示[11]：

$$\psi_0^* = 0.5\left(R_z^4 - 2R_z^2\right) \tag{A1-9a}$$

$$\psi_1^* = 0.25 N_{\mathrm{Re},m} \frac{dR_w / dZ}{R_w}\left[\frac{1}{9}(R_z^8 - 6R_z^6 + 9R_z^4 - 4R_z^2\right] \tag{A1-9b}$$

$$\psi_2^* = -0.5\left[5\left(\frac{dR_w}{dZ}\right)^2 - R_w\frac{d^2R_w}{dZ^2}\right]\frac{(R_z^2-1)^2R_z^2}{3}$$

$$-0.125N_{\mathrm{Re},m}\left(\frac{dR_w/dZ}{R_w}\right)^2\left[32R_z^{12}-305R_z^{10}+750R_z^8-713R_z^6+236R_z^4\right]/3600$$

(A1-9c)

$$\psi^* = \frac{\psi}{u_m r_m^2} = \psi_0^* + R_m\psi_1^* + R_m^2\psi_2^* \quad \text{(A1-10)}$$

其中

$$Z = z/l_f \quad \text{(A1-11a)}$$

$$R_w = r_w/r_m \quad \text{(A1-11b)}$$

$$R_z = r/r_w \quad \text{(A1-11c)}$$

$$R_m = r_m/l_f \quad \text{(A1-11d)}$$

$$r_m = \frac{1}{l_f}\int_0^{l_f} r_w dz \quad \text{(A1-11e)}$$

$$N_{\mathrm{Re},m} = \frac{u_m r_m \rho_f}{\mu} \quad \text{(A1-11f)}$$

利用(A1-7)、(A1-8)兩式，可求得 r 方向與 z 方向的速度分佈[12]如下：

$$u_{r0}^* = -2\frac{dR_w/dZ}{R_w}\left(R_z^3 - R_z\right) \quad \text{(A1-12a)}$$

$$u_{r1}^* = \frac{0.25}{R_z}N_{\mathrm{Re},m}\left\{F\left[\frac{d^2R_w/dZ^2}{R_w} - \left(\frac{dR_w/dZ}{R_w}\right)^2\right] + \frac{dF}{dZ}\frac{dR_w/dZ}{R_w}\right\} \quad \text{(A1-12b)}$$

$$u_{r2}^{*}=-0.5\left\{\left(9\frac{dR_w}{dZ}\frac{d^2R_w}{dZ^2}-R_w\frac{d^3R_w}{dZ^3}\right)\frac{G}{R_z}+\left[5\left(\frac{dR_w}{dZ}\right)^2-R_w\frac{d^2R_w}{dZ^2}\right]\frac{dG}{R_z dZ}\right\}$$

$$-0.125N_{\mathrm{Re},m}\left\{2\frac{dR_w/dZ}{R_w}\left[\frac{d^2R_w/dZ^2}{R_w}-\left(\frac{dR_w/dZ}{R_w}\right)^2\right]\frac{E}{R_z}+\left(\frac{dR_w/dZ}{R_w}\right)^2\frac{dE}{R_z dZ}\right\}$$

(A1-12c)

$$u_{z0}^{*}=2\left(1-R_z^2\right) \quad \text{(A1-13a)}$$

$$u_{z1}^{*}=-\frac{0.25}{R_z}N_{\mathrm{Re},m}\frac{dF}{dR_z}\frac{dR_w/dZ}{R_w} \quad \text{(A1-13b)}$$

$$u_{Z2}^{*}=0.5\left[5\left(\frac{dR_w}{dZ}\right)^2-R_w\frac{d^2R_w}{dZ^2}\right]\frac{dG}{R_z dR_z}+0.125N_{\mathrm{Re},m}\left(\frac{dR_w/dZ}{R_w}\right)^2\frac{dE}{R_z dR_z}$$

(A1-13c)

$$u_r=u_m\left(u_{r0}^{*}+R_m u_{r1}^{*}+R_m^2 u_{r2}^{*}\right)\frac{r_m^2}{r_w l_f} \quad \text{(A1-14)}$$

$$u_z=u_m\left(u_{z0}^{*}+R_m u_{z1}^{*}+R_m^2 u_{z2}^{*}\right)\frac{r_m^2}{r_w^2} \quad \text{(A1-15)}$$

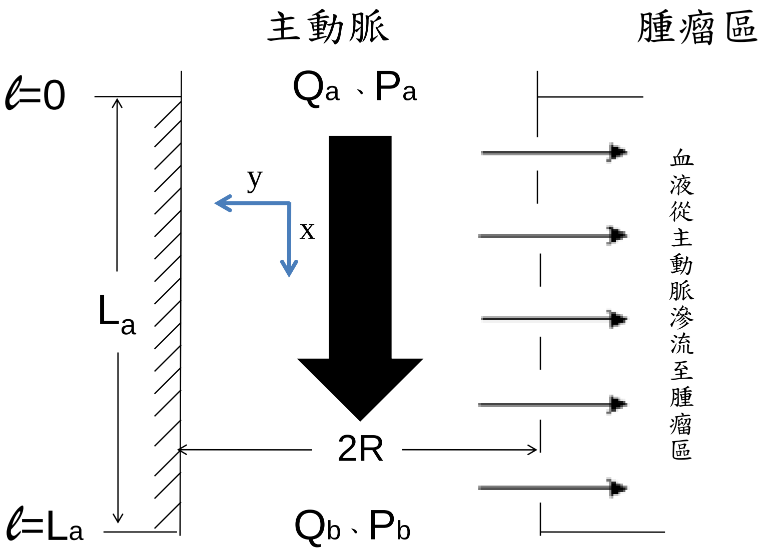
其中

$$F=\left(R_z^8-6R_z^6+9R_z^4-4R_z^2\right)/9 \quad \text{(A1-16a)}$$

$$G=\left(R_z^2-1\right)R_z^2/3 \quad \text{(A1-16b)}$$

$$E=\left(32R_z^{12}+305R_z^{10}+750R_z^8-713R_z^6+236R_z^4\right)/3600 \quad \text{(A1-16c)}$$

附錄二：Hagen poiseuille equation




附圖 2-1 血液從主動脈滲流至腫瘤區的示意圖

D.E $\frac{d^2P_C(l)}{dl^2}=\frac{16\mu L_p S_a}{R^3 V_a}[(P_C-P_i)-(\pi_v-\pi_i)]$ (2-21)

B.C 1. $P_C(0)=15=P_a$

2. $P_C(L_a)=P_b$

令 $y''=\frac{d^2P_C(l)}{dl^2}$ $y=P_C$ 代入(2-21)式

$$y''-\frac{16\mu L_p S_a}{R^3 V_a}y=\frac{16\mu L_p S_a}{R^3 V_a}[-P_i-(\pi_v-\pi_i)]$$

令 $y=e^{ml}$ $y''=m^2e^{ml}$

$\therefore$齊性解 $\Rightarrow$ $y'' - \frac{16\mu L_p S_a}{R^3 V_a} y = 0$

$m^2 - \frac{16\mu L_p S_a}{R^3 V_a} = 0$

故 $y_h = C_1 \exp(\frac{4\mu^{\frac{1}{2}} L_p^{\frac{1}{2}} S_a^{\frac{1}{2}}}{(R^3 V_a)^{\frac{1}{2}}} l) + C_2 \exp(-\frac{4\mu^{\frac{1}{2}} L_p^{\frac{1}{2}} S_a^{\frac{1}{2}}}{(R^3 V_a)^{\frac{1}{2}}} l)$

$\therefore$非齊性解$\Rightarrow$ $y_p = -\frac{16\mu L_p S_a}{R^3 V_a}[-P_i - (\pi_v - \pi_i)]$

$y_h + y_p = P_C$

$$P_c = C_1 e^{ml} + C_2 e^{-ml} - B \qquad \text{(A2-1)}$$

代 B.C 1 至(A2-1)式$\Rightarrow$ $C_1 + C_2 - B = 15$

$C_2 = 15 + B - C_1$

代 B.C 2 至(A2-1)式$\Rightarrow$ $P_b = C_1 e^{mL_a} + C_2 e^{-mL_a} - B$

$C_1 e^{mL_a} + (15 + B - C_1) e^{-mL_a} - B = P_b$

$C_1 (e^{mL_a} - e^{-mL_a}) + (15 + B) e^{-mL_a} - B = P_b$

$C_1 = \frac{P_b + B - (15 + B) e^{-mL_a}}{e^{mL_a} - e^{-mL_a}}$

$C_2 = \frac{P_b + B - (15 + B) e^{mL_a}}{e^{-mL_a} - e^{mL_a}}$

由(2-21)式的 D.E： $\frac{d^2 P_C(l)}{dl^2} = \frac{16\mu L_p S_a}{R^3 V_a}[(P_C - P_i) - (\pi_v - \pi_i)]$

令 $l^*=\dfrac{l}{L_a}$　　$\kappa=\dfrac{4\mu^{\frac{1}{2}}L_p^{\frac{1}{2}}S_a^{\frac{1}{2}}}{(R^3V_a)^{\frac{1}{2}}}L_a$ 則可將(2-21)式改為(A2-2)式

$$\frac{d^2P_C(l)}{dl^{*2}}-\kappa^2[(P_C-P_i)-(\pi_v-\pi_i)]=0 \tag{A2-2}$$

為求解(A2-2)式，則

$$\text{令}\ (P_C-P_i)-(\pi_v-\pi_i)=a\cosh\kappa l^*+b\sinh\kappa l^* \tag{A2-3}$$

將 B.C 1： $P_C(0)=15=P_a$ 代入 (A2-3)式，∴ $l=0$ ，$l^*=0$

可得 $a=(15-P_i)-(\pi_v-\pi_i)$

將 B.C 2： $P_C(L_a)=P_b$ 代入 (A2-3)，∴ $l=L_a$ ，$l^*=1$

$$(P_b-P_i)-(\pi_v-\pi_i)=[(15-P_i)-(\pi_v-\pi_i)]\cosh\kappa+b\sinh\kappa$$

$$b=\frac{(P_b-P_i)-(\pi_v-\pi_i)-[(15-P_i)-(\pi_v-\pi_i)]\cosh\kappa}{\sinh\kappa}$$

將 $a$ 、 $b$ 代回(A2-3)

即可得

$$(P_C-P_i)-(\pi_v-\pi_i)=[(15-P_i)-(\pi_v-\pi_i)]\cosh\kappa l^*+\frac{(P_b-P_i)-(\pi_v-\pi_i)-[(15-P_i)-(\pi_v-\pi_i)]\cosh\kappa}{\sinh\kappa}\sinh\kappa l^* \tag{A2-4}$$

根據 Hagen poiseuille equation：$Q_b=-\frac{\pi R^4}{8\mu}\frac{dP_c(l)}{dl}$ (2-22)

將(A2-4)式做$\frac{dP_c(l)}{dl_{(l=L_a)}}$代入(2-22)式，即可得

$$Q_b=-\frac{\pi R^4\kappa}{8\mu L_a}\times\{[(15-P_i)-(\pi_v-\pi_i)]\sinh\kappa+\frac{(P_b-P_i)-(\pi_v-\pi_i)-[(15-P_i)-(\pi_v-\pi_i)]\cosh\kappa}{\sinh\kappa}\cosh\kappa\} \tag{2-23}$$

由穩態層流、牛頓不可壓縮流體流入圓柱管，推導可得體積流速：

$$Q=<U_{oX}>\times A=\frac{(P_a-P_b)R^2}{8\mu L_a}\times\pi R^2=\frac{P_a-P_b}{L_a}\frac{\pi R^4}{8\mu} \tag{A2-5}$$

經由(A2-5)式，令$Q=\frac{Q_a+Q_b}{2}=\frac{P_a-P_b}{L_a}\frac{\pi R^4}{8\mu}$ (A2-6)

移項後，可得$Q_b=\frac{\pi R^4}{4\mu}\frac{P_a-P_b}{L_a}-Q_a$ (A2-7)

再使(2-23)式與(A2-7)式相等，可得

$$Q_b=\frac{\pi R^4}{4\mu}\frac{P_a-P_b}{L_a}-Q_a=-\frac{\pi R^4\kappa}{8\mu L_a}\times\{[(15-P_i)-(\pi_v-\pi_i)]\sinh\kappa+\frac{(P_b-P_i)-(\pi_v-\pi_i)-[(15-P_i)-(\pi_v-\pi_i)]\cosh\kappa}{\sinh\kappa}\cosh\kappa\} \tag{A2-8}$$

再將(A2-8)式的 $P_b$ 提出來，可得

$$\frac{\pi R^4}{4\mu L_a}P_a-\frac{\pi R^4}{4\mu L_a}P_b-Q_a=-\frac{\pi R^4\kappa}{8\mu L_a}\frac{P_b}{\sinh\kappa}\cosh\kappa-\frac{\pi R^4\kappa}{8\mu L_a}\times$$
$$\{[(15-P_i)-(\pi_v-\pi_i)]\sinh\kappa+\frac{-P_i-(\pi_v-\pi_i)-[(15-P_i)-(\pi_v-\pi_i)]\cosh\kappa}{\sinh\kappa}\cosh\kappa\}$$

(A2-9)

$$-\frac{\pi R^4}{4\mu L_a}P_b+\frac{\pi R^4\kappa}{8\mu L_a}\frac{\cosh\kappa}{\sinh\kappa}P_b=-\frac{\pi R^4\kappa}{8\mu L_a}\times\{[(15-P_i)-(\pi_v-\pi_i)]\sinh\kappa+$$
$$\frac{-P_i-(\pi_v-\pi_i)-[(15-P_i)-(\pi_v-\pi_i)]\cosh\kappa}{\sinh\kappa}\cosh\kappa\}-\frac{\pi R^4}{4\mu L_a}P_a+Q_a$$

(A2-10)

$$P_b=\{-\frac{\pi R^4\kappa}{8\mu L_a}\times\{[(15-P_i)-(\pi_v-\pi_i)]\sinh\kappa+$$
$$\frac{-P_i-(\pi_v-\pi_i)-[(15-P_i)-(\pi_v-\pi_i)]\cosh\kappa}{\sinh\kappa}\cosh\kappa\}-\frac{\pi R^4}{4\mu L_a}P_a+Q_a\}/(-\frac{\pi R^4}{4\mu L_a}+\frac{\pi R^4\kappa}{8\mu L_a}\frac{\cosh\kappa}{\sinh\kappa})$$

(2-24)

由先前所得的(A2-1)式得 $P_c(l)$ 的通解為： $P_c(l)=C_1e^{ml}+C_2e^{-ml}-B$

其中所設的參數如下：

$$C_1=\frac{P_b+B-(15+B)e^{-mLa}}{e^{mLa}-e^{-mLa}}$$

$$C_2=\frac{P_b+B-(15+B)e^{mLa}}{e^{-mLa}-e^{mLa}}$$

$$m=\frac{4\mu^{\frac{1}{2}}L_p^{\frac{1}{2}}S_a^{\frac{1}{2}}}{(R^3V_a)^{\frac{1}{2}}}$$

$$B=\frac{16\mu L_pS_a}{R^3V_a}(-P_i-(\pi_v-\pi_i))$$

而

$$P_b=\{-\frac{\pi R^4\kappa}{8\mu L_a}\times\{[(15-P_i)-(\pi_v-\pi_i)]\sinh\kappa+\frac{-P_i-(\pi_v-\pi_i)-[(15-P_i)-(\pi_v-\pi_i)]\cosh\kappa}{\sinh\kappa}\cosh\kappa\}\text{-}\frac{\pi R^4}{4\mu L_a}P_a+Q_a\}/(-\frac{\pi R^4}{4\mu L_a}+\frac{\pi R^4\kappa}{8\mu L_a}\frac{\cosh\kappa}{\sinh\kappa})$$

$$\kappa=\frac{4\mu^{\frac{1}{2}}L_p^{\frac{1}{2}}S_a^{\frac{1}{2}}}{(R^3V_a)^{\frac{1}{2}}}L_a$$

由已知的 $Q_a$ 和 $P_i$ 代入公式(2-24)即可算得 $P_b$，再將 $P_b$ 代入公式(2-23)即可得到 $Q_b$，而將($Q_a$-$Q_b$)之值除以微血管血液進口截面積即可得到微血管內的血液流速值。將不同的藥物濃度、主血管血液流速和壓力以及腫瘤內部壓力所算得的微血管內的血液流速值整理為表 3-2。

## 附錄三： Cup-mixing average concentration profile

參考附圖 2-1

在主血管中，藥物在血管中的擴散方程式為：

D.E $$u_o(y)\frac{\partial C}{\partial x}=D_b\frac{\partial^2 C}{\partial y^2} \quad \text{(A3-1)}$$

假設血液在血管(圓柱管)中的流動是為穩態層流、不可壓縮之牛頓流體，其若血液傳遞速度為$u_o$，則可將速度分佈式寫作如下：

$$u_o(y)=\frac{1}{2}U_o(1-(\frac{y}{R})^2) \quad \text{(A3-2)}$$

其中，$U_o$為血液平均流速

將(A3-2)式代入(A3-1)式，無因次化後可得(A3-3)式

D.E $$\frac{1}{2}(1-y^{*2})\frac{\partial C^*}{\partial x^*}=\frac{\partial^2 C^*}{\partial y^{*2}} \quad \text{(A3-3)}$$

其中 $C^*=\frac{C}{C_0}$ $y^*=\frac{y}{R}$ $x^*=x\frac{D_b}{U_oR^2}$ $P^*=\frac{PR}{D_b}$

$$\text{B.C}\quad \begin{array}{ll} 1.\ C^* = 1 & at\quad x^* = 0\ \ for\quad all\quad y^* \\ 2.\ \dfrac{\partial C^*}{\partial y^*} = 0 & at\quad y^* = 0\ \ for\quad all\quad x^* \\ 3.\ -\dfrac{\partial C^*}{\partial y^*} = P^* C^* & at\quad y^* = 1\ \ for\quad all\quad x^* \end{array}$$

令 $C^*(x^*, y^*) = X(x^*)Y(y^*)$

故 $C^*_{yy}(x^*, y^*) = X(x^*)Y''(y^*)$

$C^*_x(x^*, y^*) = X'(x^*)Y(y^*)$

代入公式(A3-3)中，可得

$$\frac{1}{2}(1-y^{*2})X'(x^*)Y(y^*)=X(x^*)Y''(y^*)$$

$$\frac{X'(x^*)}{2X(x^*)} = \frac{Y''(y^*)}{(1-y^{*2})Y(y^*)} = -\lambda_m^2 \qquad \text{(A3-4)}$$

將公式(A3-4)經移項後，可得下列聯立方程式(A3-5)及(A3-6)

$$X'(x^*)+2\lambda_m^2 X(x^*)=0 \qquad \text{(A3-5)}$$

$$Y''(y^*)+\lambda_m^2(1-y^{*2})Y(y^*)=0 \qquad \text{(A3-6)}$$

令 $C^*(x^*, y^*) = X(x^*)Y(y^*)$

故 $C^*_{yy}(x^*, y^*) = X(x^*)Y''(y^*)$

$C^*_x(x^*, y^*) = X'(x^*)Y(y^*)$

而(A3-5)式為一階 O.D.E

其通解可令為 $X(x^*)=A_m \exp(-2\lambda_m^2)x^*$

因 $y^*=0$ 為(A3-6)式的常點(Ordinary point)

其通解可令為 $Y(y^*)=\sum_{n=0}^{\infty} a_{nm} y^{*n}$

而由重疊原理(Superposition principle)可知 $C^*(x^*,y^*)=X(x^*)Y(y^*)$

即可得通解為：$C^*=\sum_{M=1}^{\infty} A_M \exp(-2\lambda_m^2 x^*)\sum_{n=0}^{\infty} a_{nm} y^{*n}$ (A3-7)

將 $u_o(y)$，$C(x^*,y^*)$ 代入公式(A3-8)，即可得到 cup-mixing average concentration

$$C_{cm}=\frac{\int u_o(y)C(x^*,y^*)dA}{\int u_o(y)dA} \tag{A3-8}$$

$$=\frac{\int_0^R \frac{1}{2}U_o(1-(\frac{y}{R})^2)C(x^*,y^*)dy}{\int_0^R \frac{1}{2}U_o(1-(\frac{y}{R})^2)dy}$$

$$C_{cm}=\frac{\int_0^R \frac{1}{2}U_o(1-(\frac{y}{R})^2)C(x^*,y^*)dy}{\frac{1}{2}U_o(y-\frac{1}{3}\frac{y^3}{R^2})\Big|_0^R}=\frac{\int_0^R \frac{1}{2}U_o(1-(\frac{y}{R})^2)C(x^*,y^*)dy}{\frac{1}{2}U_o(R-\frac{1}{3}R)}$$

$$=\frac{\int_0^R \frac{1}{2}U_o(1-(\frac{y}{R})^2)C(x^*,y^*)dy}{\frac{1}{3}U_oR}$$

$$\therefore C_{cm}^{*} = \frac{\frac{1}{2}U_o R\int_0^1 (1-y^{*2})C(x^*,y^*)dy^*}{\frac{1}{3}U_o R}$$

$$= \frac{3}{2}\int_0^1 (1-y^{*2})[\sum_{m=1}^{\infty} A_m \exp(-2\lambda_m^2 x^*)\sum_{n=0}^{\infty} a_{nm} y^{*n}]dy^*$$

$$= \frac{3}{2}\int_0^1 (1-y^{*2})y^{*n}[\sum_{m=1}^{\infty} A_m \exp(-2\lambda_m^2 x^*)\sum_{n=0}^{\infty} a_{nm}]dy^*$$

$$= \frac{3}{2}\int_0^1 (y^{*n} - y^{*(n+2)})[\sum_{m=1}^{\infty} A_m \exp(-2\lambda_m^2 x^*)\sum_{n=0}^{\infty} a_{nm}]dy^*$$

$$= \frac{3}{2}(\frac{1}{n+1}y^{*(n+1)} - \frac{1}{n+3}y^{*(n+3)})\Big|_0^1 \times [\sum_{m=1}^{\infty} A_m \exp(-2\lambda_m^2 x^*)\sum_{n=0}^{\infty} a_{nm}]$$

$$= \frac{3}{2}(\frac{1}{n+1} - \frac{1}{n+3}) \times [\sum_{m=1}^{\infty} A_m \exp(-2\lambda_m^2 x^*)\sum_{n=0}^{\infty} a_{nm}]$$

$$= \frac{3}{2}(\frac{n+3-n-1}{(n+1)(n+3)}) \times [\sum_{m=1}^{\infty} A_m \exp(-2\lambda_m^2 x^*)\sum_{n=0}^{\infty} a_{nm}]$$

$$C_{cm}^{*} = 3\sum_{m=1}^{\infty} A_m \exp(-2\lambda_m^2 x^*)\sum_{n=0}^{\infty}\frac{a_{nm}}{(n+1)(n+3)} \qquad (2\text{-}25)$$

公式(2-25)即為 cup-mixing average concentration profile

代 B.C 1：$C^{*}=1 \quad at \quad x^{*}=0$ 至式(A3-7)$C^{*}=\sum_{m=1}^{\infty} A_m \exp(-2\lambda_m^2 x^{*}) \sum_{n=0}^{\infty} a_{nm} y^{*n}$

即可得 $1=\sum_{m=1}^{\infty} A_m \sum_{n=0}^{\infty} a_{nm} y^{*n}$，經由廣義傅立葉級數(Fourier series)，可知

$$A_m = \frac{\left\langle 1, \sum_{n=0}^{\infty} a_{nm} y^{*n} \right\rangle}{\left\langle \sum_{n=0}^{\infty} a_{nm} y^{*n}, \sum_{n=0}^{\infty} a_{nm} y^{*n} \right\rangle} = \frac{\int_a^b \sum_{n=0}^{\infty} a_{nm} y^{*n} \mathrm{w}(y^{*}) dy^{*}}{\int_a^b \sum_{n=0}^{\infty} a_{nm} y^{*n} \times \sum_{n=0}^{\infty} a_{nm} y^{*n} \times \mathrm{w}(y^{*}) dy^{*}}$$

由(A3-6)式：$Y''(y^{*})+\lambda_m^2(1\text{-}y^{*2})Y(y^{*})=0$ 可知權函數 $\mathrm{w}(y^{*})=(1-y^{*2})$

則上式的分子部分：

$$\left\langle 1, \sum_{n=0}^{\infty} a_{nm} y^{*n} \right\rangle = \int_0^1 \sum_{n=0}^{\infty} a_{nm} y^{*n} (1-y^{*2}) dy^{*}$$

$$= \int_0^1 \sum_{n=0}^{\infty} a_{nm} (y^{*n} - y^{*(n+2)}) dy^{*}$$

$$= \sum_{n=0}^{\infty} a_{nm} \left(\frac{1}{n+1} y^{*(n+1)} - \frac{1}{n+3} y^{*(n+3)}\right)\Big|_0^1$$

$$= \sum_{n=0}^{\infty} a_{nm} \left(\frac{1}{n+1} - \frac{1}{n+3}\right)$$

$$= \sum_{n=0}^{\infty} a_{nm} \left(\frac{2}{(n+1)(n+3)}\right)$$

分母部分：

$$\left\langle \sum_{n=0}^{\infty} a_{nm} y^{*n}, \sum_{n=0}^{\infty} a_{nm} y^{*n} \right\rangle = \int_0^1 \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{P=0}^{P=n} a_{pm} a_{(n-p)m} y^{*p} y^{*(n-p)} (1-y^{*2}) dy^*$$

$$= \int_0^1 \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{P=0}^{P=n} a_{pm} a_{(n-p)m} (y^{*n} - y^{*(n+2)}) dy^*$$

$$= \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{P=0}^{P=n} a_{pm} a_{(n-p)m} \left(\frac{1}{n+1} y^{*(n+1)} - \frac{1}{n+3} y^{*(n+3)}\right)\Big|_0^1$$

$$= \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{P=0}^{P=n} a_{pm} a_{(n-p)m} \left(\frac{1}{n+1} - \frac{1}{n+3}\right)$$

$$= \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{P=0}^{P=n} a_{pm} a_{(n-p)m} \left(\frac{2}{(n+1)(n+3)}\right)$$

$$A_m = \frac{\sum_{n=0}^{\infty} \frac{a_{nm}}{(n+1)(n+3)}}{\sum_{n=0}^{\infty} \sum_{P=0}^{P=n} \frac{a_{pm} a_{(n-p)m}}{(n+1)(n+3)}} \tag{A3-9}$$

由(A3-6)式： $\mathrm{Y}''(y^*) + \lambda_m^2 (1-y^{*2}) \mathrm{Y}(y^*) = 0$

令 $\mathrm{Y}(y^*) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n y^{*n}$ $\quad \mathrm{Y}'(y^*) = \sum_{n=1}^{\infty} n a_n y^{*n-1}$ $\quad \mathrm{Y}''(y^*) = \sum_{n=2}^{\infty} n(n-1) a_n y^{*n-2}$

$$\sum_{n=2}^{\infty} n(n-1) a_n y^{*n-2} + \lambda_m^2 (1-y^{*2}) \sum_{n=0}^{\infty} a_n y^{*n} = 0 \tag{A3-10}$$

$$\sum_{n=2}^{\infty} n(n-1) a_n y^{*n-2} + \lambda_m^2 \sum_{n=0}^{\infty} a_n y^{*n} - \lambda_m^2 \sum_{n=0}^{\infty} a_n y^{*n+2} = 0$$

代 B.C 2： $\dfrac{\partial C^*}{\partial y^*} = 0$ at $y^* = 0$ $for \ \ all \ \ x^*$

$$\sum_{n=3}^{\infty} \mathrm{n}(n-1)(n-2)a_n y^{*n-3} + \lambda_m^2 n \sum_{n=0}^{\infty} a_n y^{*n-1} - (n+2)\lambda_m^2 \sum_{n=0}^{\infty} a_n y^{*n+1} = 0$$

$$\sum_{n=0}^{\infty} (\mathrm{n+3})(n+2)(n+1)a_{n+3} y^{*n} + \lambda_m^2 (n+1) \sum_{n=0}^{\infty} a_{n+1} y^{*n} - (n+1)\lambda_m^2 \sum_{n=0}^{\infty} a_{n-1} y^{*n} = 0$$

將上式同除以(n+1)，經由整理後可得

$$\sum_{n=0}^{\infty} [(\mathrm{n+3})(n+2)a_{n+3} + \lambda_m^2 a_{n+1} - (n+1)\lambda_m^2 a_{n-1}] y^{*n} = 0$$

可得遞迴關係式(Iteration relation)： $a_{n+3} = \dfrac{\lambda_m^2 a_{n+1} - (n+1)\lambda_m^2 a_{n-1}}{(\mathrm{n+3})(n+2)}$ (A3-11)

當 n=1 $a_4 = \dfrac{a_0 \lambda_m^2 - a_2 \lambda_m^2}{12}$

n=2 $a_5 = \dfrac{-\lambda_m^2 a_3 + \lambda_m^2 a_1}{5 \times 4}$

n=3 $a_6 = \dfrac{-\lambda_m^2 a_4 + \lambda_m^2 a_2}{6 \times 5}$

再由(A3-10)式調整次冪，可得

$$\sum_{n=0}^{\infty} (n+2)(n+1)a_{n+2} y^{*n} + \lambda_m^2 (1 - y^{*2}) \sum_{n=0}^{\infty} a_n y^{*n} = 0$$

$$\sum_{n=0}^{\infty} [(n+2)(n+1)a_{n+2} + \lambda_m^2 (1 - y^{*2}) a_n] y^{*n} = 0$$

$$a_{n+2}=\frac{-\lambda_m^2(1-y^{*2})a_n}{(n+2)(n+1)}$$

令 $y^*=0$ 時代入，可得

$$a_{n+2}=\frac{-\lambda_m^2 a_n}{(n+2)(n+1)}$$

當　n=0　　$a_2=\frac{-\lambda_m^2 a_0}{2}$

　　n=1　　$a_3=\frac{-\lambda_m^2 a_1}{6}$

又 $\mathrm{Y}(y^*)=\sum_{n=0}^{\infty}a_n y^{*n}$

$$=a_0 y^{*0}+a_1 y^{*}+a_2 y^{*2}+a_3 y^{*3}+a_4 y^{*4}+a_5 y^{*5}+a_6 y^{*6}+\ldots\ldots$$

$$=a_0+a_1 y^{*}+\left(\frac{-\lambda_m^2 a_0}{2}\right)y^{*2}+\left(\frac{-\lambda_m^2 a_1}{6}\right)y^{*3}+\frac{a_0\lambda_m^2-a_2\lambda_m^2}{12}y^{*4}$$
$$+0+\left(\frac{-a_4\lambda_m^2+a_2\lambda_m^2}{30}\right)y^{*6}$$

為了解出 $a_0$，$a_1$ 項，因此下列公式只取 $a_0$，$a_1$ 項求解

$$\mathrm{Y}(y^*)=a_0\left(1+\frac{-\lambda_m^2}{2}y^{*2}+\frac{\lambda_m^2}{12}y^{*4}\right)+a_1\left(y^{*}+\frac{-\lambda_m^2}{6}y^{*3}\right) \qquad \text{(A3-12)}$$

當 B.C 1： $\mathrm{C}(\mathrm{x}^*, y^*)=1$ 和 $\mathrm{C}(0, y^*)=1$

也就是 Y(0)=1 代入(A3-12)式 $\Rightarrow a_0=1$

當 B.C 2： $Y^{'}(0)=0$ 代入(A3-12)式 $\Rightarrow a_1=0$

將 $a_0=1$，$a_1=0$ 代入 $a_2$，$a_3$ $\Rightarrow$ $a_2=\dfrac{-\lambda_m^2}{2}$，$a_3=0$

知道 $a_0=1$，$a_1=0$，$a_2=\dfrac{-\lambda_m^2}{2}$，$a_3=0$ 代回(A3-11)式中的 $a_4$，$a_5$，$a_6$

當 $a_4=\dfrac{a_0\lambda_m^2-a_2\lambda_m^2}{12}=\dfrac{\frac{2}{2}\lambda_m^2-\frac{1}{2}\lambda_m^4}{12}=\dfrac{\lambda_m^2(2+\lambda_m^2)}{24}$

$$a_5=\frac{-\lambda_m^2a_3+\lambda_m^2a_1}{5\times4}=0$$

$$a_6=\frac{-\lambda_m^2a_4+\lambda_m^2a_2}{6\times5}=\frac{-\lambda_m^2\frac{\lambda_m^2(2+\lambda_m^2)}{24}+\lambda_m^2\frac{-\lambda_m^2}{2}}{30}=\frac{-\lambda_m^4(14+\lambda_m^2)}{720}$$

代 B.C 3： $-\dfrac{\partial C^*}{\partial y^*}=P^*C^*$ *at* $y^*=1$ *for all* $x^*$ 至(A3-7)式：

$$C^*=\sum_{m=1}^{\infty}A_m\exp(-2\lambda_m^2x^*)\sum_{n=0}^{\infty}a_{nm}y^{*n}$$

$$-P^*C^*=\sum_{m=1}^{\infty}A_m\exp(-2\lambda_m^2x^*)\sum_{n=0}^{\infty}a_{nm}\cdot n\cdot y^{*n-1} \qquad \text{(A3-13)}$$

代(A3-7)式： $C^*=\sum_{m=1}^{\infty}A_m\exp(-2\lambda_m^2x^*)\sum_{n=0}^{\infty}a_{nm}y^{*n}$ 到(A3-13)式

可得： $-P^*\sum_{m=1}^{\infty}A_m\exp(-2\lambda_m^2x^*)\sum_{n=0}^{\infty}a_{nm}y^{*n}=\sum_{m=1}^{\infty}A_m\exp(-2\lambda_m^2x^*)\sum_{n=0}^{\infty}a_{nm}\cdot n\cdot y^{*n-1}$

(A3-14)

將(A3-14)式同除以 $\sum_{m=1}^{\infty} A_m \exp(-2\lambda_m^2 x^*)$ 且 $y^*=1$時，可得

$$-P^* = \frac{\sum_{n=0}^{\infty} a_{nm} \cdot n}{\sum_{n=0}^{\infty} a_{nm}} \qquad \text{(A3-15)}$$

由(A3-15)式可知，當 n=0~6 時

$$-P^* = \frac{\sum_{n=0}^{\infty} a_{nm} \cdot n}{\sum_{n=0}^{\infty} a_{nm}} = \frac{a_{1m} + a_{2m} \cdot 2 + a_{3m} \cdot 3 + a_{4m} \cdot 4 + a_{5m} \cdot 5 + a_{6m} \cdot 6}{a_{0m} + a_{1m} + a_{2m} + a_{3m} + a_{4m} + a_{5m} + a_{6m}}$$

$$-P^* = \frac{0 - \lambda_m^2 + 0 + \frac{\lambda_m^2(2+\lambda_m^2)}{6} + 0 + \frac{-\lambda_m^4(14+\lambda_m^2)}{120}}{1 + 0 + \frac{-\lambda_m^2}{2} + 0 + \frac{\lambda_m^2(2+\lambda_m^2)}{24} + 0 + \frac{-\lambda_m^4(14+\lambda_m^2)}{720}}$$

$$= \frac{-\lambda_m^2 + \frac{2\lambda_m^2 + \lambda_m^4}{6} - \frac{7}{60}\lambda_m^4}{1 - \frac{\lambda_m^2}{2} + \frac{2\lambda_m^2 + \lambda_m^4}{24} - (\frac{-7}{360}\lambda_m^4)}$$

把 $\lambda_m^2$ 項合併以及 $\lambda_m^4$ 項合併，即可得

$$-P^* = \frac{-\frac{2}{3}\lambda_m^2 + \frac{\lambda_m^4}{20}}{1 - \frac{5\lambda_m^2}{12} + \frac{\lambda_m^4}{45}}$$

移項整理後

$$-(-\frac{2}{3}\lambda_m^2+\frac{\lambda_m^4}{20})=(1-\frac{5\lambda_m^2}{12}+\frac{\lambda_m^4}{45})P^*$$

$$\frac{2}{3}\lambda_m^2-\frac{\lambda_m^4}{20}=P^*-\frac{5\lambda_m^2}{12}P^*+\frac{\lambda_m^4}{45}P^*$$

$$0=P^*-(\frac{2}{3}+\frac{5}{12}P^*)\lambda_m^2+(\frac{1}{20}+\frac{1}{45}P^*)\lambda_m^4 \qquad \text{(A3-16)}$$

由(A3-16)式可知$\lambda_{\mathrm{m}}^4$之後的項影響不大，因此保留$\lambda_{\mathrm{m}}^2$這項，可得到最佳近似解，所以(A3-16)式經移項後，且 m=1，可得$P^*$，$\lambda_1$ 的關係式

$$\lambda_1^2=\frac{P^*}{\frac{2}{3}+\frac{5}{12}P^*} \qquad \text{(A3-17)}$$

當(A3-9)式： $A_m=\dfrac{\sum_{n=0}^{\infty}a_{nm}y^{*n}}{\sum_{n=0}^{\infty}\sum_{P=0}^{P=n}\frac{a_{pm}a_{(n-p)m}}{(n+1)(n+3)}}$ 展開後且 m=1 時，可得

$$A_1=\frac{a_{01}/3+a_{21}/15+a_{41}/35+\cdots\cdots}{a_{01}^2/3+2a_{01}a_{21}/15+(2a_{01}a_{41}+a_{21}^2)/35+\cdots\cdots} \qquad \text{(A3-18)}$$

由於當 n=6 之後的值不足以影響而忽略，因此只將$a_{01} \sim a_{41}$代入(A3-18)式，可得

$$A_1 = \frac{\frac{1}{3} + \frac{\frac{-\lambda_1^2}{2}}{15} + \frac{\frac{\lambda_1^2(2+\lambda_1^2)}{24}}{35}}{\frac{1}{3} + \frac{2\times 1\times \frac{-\lambda_1^2}{2}}{15} + \frac{2\times 1\times \frac{\lambda_1^2(2+\lambda_1^2)}{24} + \frac{\lambda_1^4}{4}}{35}}$$

整理後，可得

$$A_1 = \frac{280\text{-}26\lambda_1^2 + \lambda_1^4}{280\text{-}52\lambda_1^2 + 4\lambda_1^4} \qquad \text{(A3-19)}$$

當 n=0~4，m=1 時，展開$\sum_{n=0}^{\infty} \frac{a_{nm}}{(n+1)(n+3)}$　，可得

$$\sum_{n=0}^{4} \frac{a_{n1}}{(n+1)(n+3)} = \frac{1}{1\cdot 3} + \frac{\frac{-\lambda_1^2}{2}}{3\cdot 5} + \frac{\frac{\lambda_1^2(2+\lambda_1^2)}{24}}{5\cdot 7} = \frac{280\text{-}26\lambda_1^2 + \lambda_1^4}{840} \qquad \text{(A3-20)}$$

將(A3-19)式和(A3-20)式代入(2-25)式，即可得

$$C_{cm}^* = 3\times \frac{280\text{-}26\lambda_1^2 + \lambda_1^4}{280\text{-}52\lambda_1^2 + 4\lambda_1^4} \times \exp(-2\lambda_m^2 x^*) \times \frac{280\text{-}26\lambda_1^2 + \lambda_1^{4^*}}{840} \qquad \text{(A3-21)}$$

附錄四：時間項 Pore volume 的換算

以藥物濃度為 1,000,000ppm=(顆/ml)，$P_c$=15mmHg 為例

1. 當 $U_o$=2，$P_i$=0 時

將進入微血管的血液體積流率乘以藥物濃度：

$$1{,}000{,}000\frac{\text{顆}}{ml}\times 0.000879511\frac{cm^3}{s}=879.511\frac{\text{顆}}{s}$$

由上述計算式可知，相當於每秒流進約 880 顆藥物粒子。

而根據模擬結果顯示，當 pore volume=0.001019 時，即是當藥物流進約 20,000 顆時電腦 output 一次時的吸附情形。所以，為了知道 20,000 顆藥物粒子穿透腫瘤所需要耗費的時間。

因此，將 $20{,}000\text{顆}\div 879.511\frac{\text{顆}}{s}$=22.74秒。

得到約 22.74 秒，因此可以得知 Pore volume 與時間之間的關係如下：

$$\because\ pore\ volume: 0.001019\rightarrow 22.74\text{秒}$$
$$\therefore\ pore\ volume: 0.01\rightarrow 223.16\text{秒}\rightarrow 3\text{分}43\text{秒}16$$

同理，可以知道下列兩項舉例。

2. 當 $U_o$=2，$P_i$=9 時

將進入微血管的血液體積流率乘以藥物濃度：

$$1000000\frac{\text{顆}}{ml}\times 0.0000878295\frac{cm^3}{s}=87.8295\frac{\text{顆}}{s}$$

由上述計算式可知，相當於每秒流進約 88 顆藥物粒子。與第一個舉例

相比，可明顯看出差一個 order。因此當藥物流進約 20,000 顆粒子時，pore volume 同樣也為 0.001019，可以得知此時 Pore volume 與時間之間的關係如下：

$$\because\ pore\ volume : 0.001019 \rightarrow 227.71\text{秒}$$
$$\therefore\ pore\ volume : 0.01 \rightarrow 2234.64\text{秒} \rightarrow 37\text{分}14\text{秒}64$$

3. 當 $U_o$=10，$P_i$=0 時

將進入微血管的血液體積流率乘以藥物濃度：

$$1{,}000{,}000\frac{\text{顆}}{ml}\times 0.000879038\frac{cm^3}{s}=879.038\frac{\text{顆}}{s}$$

由上述計算式可知，相當於每秒流進約 880 顆藥物粒子。與第一個舉例相類似，因此可以得知 Pore volume 與時間之間的關係如下：

$$\because\ pore\ volume : 0.001019 \rightarrow 22.75\text{秒}$$
$$\therefore\ pore\ volume : 0.01 \rightarrow 223.16\text{秒} \rightarrow 3\text{分}43\text{秒}26$$

由上述三個舉例當中不難發現，當同量的藥物粒子進入腫瘤細胞中時，影響甚遽的因素為進入微血管的血液體積流率。當主血管血液流速 $U_o$ 增加時，其微血管中血液流速並沒有差很多；而當腫瘤內部壓力 $P_i$ 增加時，使進入微血管的血液體積流率下降，而使微血管中血液流速降低， 導致同量藥物粒子穿過同一腫瘤區所需的時間增加。