

人工抗体治疗 COVID-19 的病毒动力学模型

支从安, 马春鸽

上海师范大学, 上海

收稿日期: 2021 年 12 月 26 日; 录用日期: 2022 年 1 月 21 日; 发布日期: 2022 年 1 月 28 日

摘要

在本文中, 我们建立了常量注射 ACE2 受体药物治疗 COVID-19 的动力学模型。首先, 我们在生物学意义下定义了基本再生数 R_0 , 并且得出了系统的两个平衡点: 无病平衡点 E_0 和地方病平衡点 E_1 。其次, 利用 Lyapunov 函数和 Routh-Hurwitz 判据证明了无病平衡点和地方病平衡点的存在性和稳定性条件, 即当 $R_0 < 1$ 时, E_0 局部渐近稳定; 更进一步可证存在一个常数 R_1 。当 $R_1 < 1$ 时, E_0 全局渐近稳定; 当 $R_0 > 1$ 时, E_1 局部渐近稳定。最后, 通过数值模拟验证了所得结论。

关键词

COVID-19 病毒动力学模型, Lyapunov 函数, Routh-Hurwitz 判据

A Virus Dynamica Model for COVID-19 Therapy with Artificial Antibody

Cong'an Zhi, Chung Ma

Shanghai Normal University, Shanghai

Received: Dec. 26th, 2021; accepted: Jan. 21st, 2022; published: Jan. 28th, 2022

Abstract

In this paper, we formulate a dynamic model for COVID-19 therapy with the constant injection of ACE2. First, the basic reproduction number R_0 is given. We get two possible biologically meaningful equilibria: disease-free equilibrium E_0 and infection equilibrium E_1 . When $R_0 < 1$, disease-free equilibrium E_0 is locally asymptotically stable; further, we can prove that there exists an R_1 , when $R_1 < 1$, disease-free equilibrium E_0 is globally asymptotically stable; when $R_0 > 1$, E_1 is locally asymptotically stable. Finally, numerical simulation is also presented to demonstrate the applicability of the theoretical predictions.

Keywords

COVID-19 Dynamic Model, Lyapunov Function, Routh-Hurwitz Criterion

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2019 冠状病毒病 (COVID-19) 是一种由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 引起的传染病 [1], 在国内被称为新型冠状病毒, 简称“新冠肺炎”. 新冠肺炎主要通过飞沫传播和接触传播. 人体感染新冠病毒后常见症状有呼吸道感染, 发热, 咳嗽, 气促, 呼吸困难等 [2]. 新型冠状病毒具有高传染性, 目前针对新型冠状病毒的疫苗已经大规模投放使用, 但是临床上依然没有有效的抗病毒药物. 在全球新冠疫情暴发的大背景下, 早日研发出特效药物至关重要. 目前的潜在疗法集中于抑制或阻断病毒在体内的复制, 通过注射 ACE2 人工抗体中和病毒被认为是一种有效的手段. 病毒进入人体后, 病毒会与细胞表面的 ACE2 受体结合并内在化, 通过胞吞使其进入细胞, 通过膜融合, 病毒的 RNA 被释放到细胞质中, 从而引发病毒感染. 注射 ACE2 受体可以有效避免病毒与细胞表面的 ACE2 受体结合, 从而可以达到避免健康细胞被感染的效果. 建立数学模型来研究病毒在体内的传播规律具有重要意义. 本文将通过建立数学模型来研究这一潜在疗法的治疗效果. 本文结构如下: 在第二部分, 我们建立模型并对模型进行分析, 我们首先证明了模型解的正有界性. 其次对平衡点及其稳定性进行分析, 在证明过程中我们引入了基本再生数 $\mathcal{R}_0$, 在第三部分, 我们通过数

值模拟证明了上述结果.

2. 模型建立及分析

2.1. 模型建立

建立数学模型来研究病毒在体内的传播规律具有重要意义, 1997 年 Bonhoeffer 和 May 建立了关于 HIV 和 CD4+T 细胞的简单数学模型 [3]

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - \alpha xv - d_1 x, \\ \dot{y} = \alpha xv - d_2 y, \\ \dot{v} = ky - d_3 v, \end{cases} \quad (2.1)$$

其中 x, y, v 分别代表健康细胞, 被病毒感染的细胞和病毒的数量. 该模型被称为病毒动力学基本模型. 1999 年, Perelson 和 Nelson 在此模型的基础上考虑健康的 CD4+T 细胞以 logisitic 形式增长 [4]. 此后研究者们在此工作基础上考虑细胞免疫, 体液免疫, 治疗, 时滞等因素建立大量的模型 [5-7]. 在本文中, 我们在基本模型的基础上考虑缺损性干扰粒子的作用以及体液免疫, 建立模型如下:

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - \alpha xv - d_1 x, \\ \dot{y} = \alpha xv - d_2 y, \\ \dot{v} = ky - d_3 v - \rho wv, \\ \dot{w} = \delta - d_4 w, \\ \dot{u} = \rho wv - d_5 u. \end{cases} \quad (2.2)$$

其中 x, y, v, w, u 分别是健康的细胞, 被病毒感染的细胞, 病毒, 注射了人造 ACE2 受体的细胞, 被人造 ACE2 受体结合的病毒. $\lambda, \alpha, \rho, \delta$ 分别代表健康细胞的生成率, 健康细胞的感染率, 人造 ACE2 受体与病毒的结合率, 病毒的繁殖率, 人造 ACE2 受体的注射率. d_1, d_2, d_3, d_4, d_5 分别代表健康细胞的自然死亡率, 被病毒感染的细胞的自然死亡率, 病毒的自然死亡率, 注射了人造 ACE2 受体的细胞的自然死亡率, 被人造 ACE2 受体结合的病毒的自然死亡率.

2.2. 解的正不变性与有界性分析

假设系统的初始条件都大于零, 即

$$x(0) = x_0 > 0, \quad y(0) = y_0 > 0, \quad v(0) = v_0 > 0, \quad w(0) = w_0 > 0, \quad u(0) = u_0 > 0. \quad (2.3)$$

因为系统 (2.2) 的右端满足 Lipschitz 条件, 在满足初始条件 (2.3) 的情况下, 方程有唯一解. 下面我们来证明解的正不变性与有界性.

定理 2.1. 系统 (2.2) 的解是正不变的.

证明. 从系统 (2.2) 的第 1 个方程我们可以得到

$$x(t) = e^{-\int_0^t (d_1 + \alpha v(p)) dp} x(0) + \lambda \int_0^t e^{-\int_p^t (d_1 + \alpha v(q)) dq} dp$$

所以当 $t \geq 0$, $x(0) > 0$ 时, $x(t) > 0$. 同理可证 $w(t) > 0$. 接下来证明对于所有的 $t \geq 0$, $y(t)$ 和 $v(t)$ 大于 0. 假设 t_1, t_2 分别是 $y(t), v(t)$ 第一次等于 0, 令 $t_0 = \min\{t_1, t_2\}$, 讨论下面的三种情况. (1) 当 $t_0 = t_1$ 时, 有 $y(t) > 0, v(t) > 0, t \in [0, t_1), y(t_1) = 0, v(t_1) > 0, t = t_1$. 由系统 (2.2) 的第 2 个方程得,

$$\dot{y}|_{t=t_1} = \alpha x(t_1) v(t_1) > 0.$$

即 $\lim_{t \rightarrow t_1^-} \frac{y(t) - y(t_1)}{t - t_1} > 0$, 从而 $y(t) < y(t_1) = 0$, 这与 $y(t) > 0, t \in [0, t_1)$ 矛盾. (2) 当 $t_0 = t_2$ 时, 有 $y(t) > 0, v(t) > 0, t \in [0, t_2), y(t_2) > 0, v(t_2) = 0, t = t_2$. 由系统 (2.2) 的第 3 个方程得,

$$\dot{v}|_{t=t_2} = ky(t_2) > 0.$$

即 $\lim_{t \rightarrow t_2^-} \frac{v(t) - v(t_2)}{t - t_2} > 0$, 从而 $v(t) < v(t_2) = 0$, 这与 $v(t) > 0, t \in [0, t_2)$ 矛盾. (3) 当 $t_0 = t_1 = t_2$ 时, 由系统 (2.2) 的第 2 个方程

$$y(t) = e^{-d_2 t} y(0) + \int_0^t \alpha x(p) v(p) e^{-d_2(t-p)} dp. \quad (2.4)$$

在 (2.4) 中, 令 $t = t_0$ 时, 有

$$y(t_0) = e^{-d_2 t_0} y(0) + \int_0^{t_0} \alpha x(p) v(p) e^{-d_2(t_0-p)} dp > e^{-d_2 t_0} y(0) > 0.$$

这与 $y(t_0) = 0$ 矛盾, 从而 $y(t) > 0, v(t) > 0$. 由 $u(t) > 0, v(t) > 0$ 易证 $u(t) > 0$. 综上, 定理可证. $\square$

定理 2.2. 系统 (2.2) 的解是有界的.

证明. 首先, 由系统 (2.2) 的第 4 个方程得,

$$w(t) = e^{-d_4 t} w(0) + \delta \int_0^t e^{-d_4(t-p)} dp.$$

易得 $w(t)$ 是有界的. 令 $h(t) = x(t) + y(t)$, 则

$$\dot{h}(t) = \lambda - d_1 x - d_2 y < \lambda - d(x + y).$$

其中 $d = \min\{d_1, d_2\}$. 即有

$$\begin{cases} \dot{h}(t) < 0, \text{ 当 } x + y > \frac{\lambda}{d}, \\ \dot{h}(t) > 0, \text{ 当 } x + y < \frac{\lambda}{d}. \end{cases}$$

从而 $x(t), y(t)$ 有界. 最后证明 $v(t), u(t)$ 是有界的, 由于 $y(t)$ 是有界的, 所以存在常数 L , 使得 $ky < L$ 令 $l(t) = v(t) + u(t)$, 则

$$\dot{l}(t) = ky - d_3v - d_5u < L - d'(v + u).$$

其中 $d' = \min\{d_3, d_5\}$. 即有

$$\begin{cases} \dot{l}(t) < 0, \text{ 当 } v + u > \frac{L}{d'}, \\ \dot{l}(t) > 0, \text{ 当 } v + u < \frac{L}{d'}. \end{cases}$$

从而 $v(t), u(t)$ 是有界的. 综上, 定理得证. $\square$

2.3. 平衡点及其稳定性分析

首先我们来讨论平衡点的存在性.

定理 2.3. 当 $\mathcal{R}_0 < 1$ 时, 系统 (2.2) 仅存在无病平衡点 E_0 ; 当 $\mathcal{R}_0 > 1$ 时, 系统 (2.2) 存在无病平衡点 E_0 和正平衡点 E_1 , 其中 $\mathcal{R}_0 = \frac{k\alpha\lambda d_4}{d_1 d_2 d_3 d_4 + d_1 d_2 \rho \delta}$, $E_0 = (\frac{\lambda}{d_1}, 0, 0, \frac{\delta}{d_4}, 0)$, $E_1 = (x_1, y_1, v_1, w_1, u_1)$.

证明. 由

$$\begin{cases} \lambda - \alpha x v - d_1 x = 0 \\ \alpha x v - d_2 y = 0 \\ ky - d_3 v - \rho w v = 0 \\ \delta - d_4 w = 0 \\ \rho w v - d_5 u = 0 \end{cases}$$

得到两个平衡点

$$\begin{aligned} E_0 &= \left(\frac{\lambda}{d_1}, 0, 0, \frac{\delta}{d_4}, 0 \right) \\ E_1 &= (x_1, y_1, v_1, w_1, u_1) \end{aligned}$$

其中

$$\begin{aligned} x_1 &= \frac{d_2 d_3 d_4 + d_2 \rho \delta}{\alpha k d_4}, \\ y_1 &= \frac{\lambda \alpha k d_4 - d_1 d_2 d_3 d_4 - d_1 d_2 \rho \delta}{k d_2 d_4}, \\ v_1 &= \frac{\lambda \alpha k d_4 - d_1 d_2 d_3 d_4 - d_1 d_2 \rho \delta}{\alpha (d_2 d_3 d_4 + d_2 \rho \delta)}, \\ w_1 &= \frac{\delta}{d_4}, \\ u_1 &= \frac{(\lambda \alpha k d_4 - d_1 d_2 d_3 d_4 - d_1 d_2 \rho \delta) \rho \delta}{(d_2 d_3 d_4 + d_2 \rho \delta) d_4 d_5}. \end{aligned}$$

直接计算可得, 当 $\mathcal{R}_0 > 1$ 时,

$$\begin{aligned}\frac{\lambda\alpha kd_4 - d_1d_2d_3d_4 - d_1d_2\rho\delta}{kd_2d_4} &> 0, \\ \frac{\lambda\alpha kd_4 - d_1d_2d_3d_4 - d_1d_2\rho\delta}{\alpha(d_2d_3d_4 + \rho\delta)} &> 0, \\ \frac{(\lambda\alpha kd_4 - d_1d_2d_3d_4 - d_1d_2\rho\delta)\rho\delta}{(d_2d_3d_4 + d_2\rho\delta)d_4d_5} &> 0.\end{aligned}$$

从而当 $\mathcal{R}_0 > 1$ 时, E_1 是正平衡点. $\square$

下面分析平衡点的稳定性, 为了方便, 我们将系统 (2.2) 的平衡点简记为 $E = (x, y, v, w, u)$, 下面可得系统 (2.2) 在点 E 处的雅可比矩阵

$$J(E) = \begin{pmatrix} -\alpha v - d_1 & 0 & -\alpha x & 0 & 0 \\ \alpha v & -d_2 & \alpha x & 0 & 0 \\ 0 & k & -d_3 - \rho w & \rho v & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -d_4 & 0 \\ 0 & 0 & \rho w & \rho v & -d_5 \end{pmatrix}.$$

我们首先来分析无病平衡点 E_0 的局部渐近稳定性.

定理 2.4. 当 $\mathcal{R}_0 < 1$ 时, 无病平衡点 E_0 是局部渐近稳定的.

证明. 系统 (2.2) 在 E_0 点处的雅可比矩阵为

$$J_0 = \begin{pmatrix} -d_1 & 0 & -\alpha \frac{\lambda}{d_1} & 0 & 0 \\ 0 & -d_2 & \alpha \frac{\lambda}{d_1} & 0 & 0 \\ 0 & k & -d_3 - \rho \frac{\delta}{d_4} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -d_4 & 0 \\ 0 & 0 & \rho \frac{\delta}{d_4} & 0 & -d_5 \end{pmatrix}.$$

直接计算, 得 E_0 点处的特征方程为

$$\det(J_0 - rI) = -(d_1 + r)(d_4 + r)(d_5 + r) \left[r^2 + \left(d_2 + \frac{d_3d_4 + \rho\delta}{d_4} \right) r + \frac{d_1d_2d_3d_4 + d_1d_2\rho\delta - d_4k\alpha\lambda}{d_1d_4} \right].$$

显然, 方程有三个负实数根 $r_1 = -d_1, r_2 = -d_4, r_3 = -d_5$. 注意到,

$$r^2 + \left(d_2 + \frac{d_3d_4 + \rho\delta}{d_4} \right) r + \frac{d_1d_2d_3d_4 + d_1d_2\rho\delta - d_4k\alpha\lambda}{d_1d_4} = 0.$$

的根皆有负实部当且仅当 $\frac{d_1d_2d_3d_4 + d_1d_2\rho\delta - d_4k\alpha\lambda}{d_1d_4} > 0$ 成立, 即 $\mathcal{R}_0 < 1$. 从而当 $\mathcal{R}_0 < 1$ 时, 平衡点 E_0 是局部渐近稳定的. $\square$

接下来分析平衡点 E_0 的全局稳定性.

定理 2.5. 当 $R_1 < 1$ 时, 平衡点 E_0 是全局渐近稳定的, 其中 $R_1 = \frac{k\alpha\lambda}{d_1d_2d_3}$.

证明. 我们构造李雅普诺夫函数如下,

$$L = \frac{1}{2}\left(x - \frac{\lambda}{d_1}\right)^2 + \frac{\lambda}{d_1}y + \frac{d_2\lambda}{d_1k}v + \frac{1}{2}\left(w - \frac{\delta}{d_4}\right)^2 + \frac{d_2\lambda}{d_1k}u.$$

我们得到

$$\begin{aligned} L' &= \left(x - \frac{\lambda}{d_1}\right)x' + \frac{\lambda}{d_1}y' + \frac{d_2\lambda}{d_1k}v' + \left(w - \frac{\delta}{d_4}\right)w' + \frac{d_2\lambda}{d_1k}u' \\ &= \left(x - \frac{\lambda}{d_1}\right)(\lambda - \alpha xv - d_1x) + \frac{\lambda}{d_1}(\alpha xv - d_2y) + \frac{d_2\lambda}{d_1k}(ky - d_3v - \rho wv) + \left(w - \frac{\delta}{d_4}\right)(\delta - d_4w) \\ &\quad + \frac{d_2\lambda}{d_1k}(\rho wv - d_5u) \\ &= -d_1\left(x - \frac{\lambda}{d_1}\right)^2 - \alpha v\left(x - \frac{\lambda}{d_1}\right)^2 + \left(\alpha \frac{\lambda^2}{d_1^2} - \frac{\lambda d_2 d_3}{d_1 k}\right)v - \frac{\lambda d_2 d_5}{d_1 k}u - d_4\left(w - \frac{\delta}{d_4}\right)^2. \end{aligned}$$

显然当 $R_1 < 1$ 时, $\alpha \frac{\lambda^2}{d_1^2} - \frac{\lambda d_2 d_3}{d_1 k} < 0$, 则 $L' \leq 0$. 而且在此条件下 $L' = 0$ 当且仅当 $x = \frac{\lambda}{d_1}, w = \frac{\delta}{d_4}, v = 0, u = 0$. 从而由 Lasell 不变原理 [8] 可知, 平衡点 E_0 是全局稳定的. 从而当 $R_1 < 1$ 时, 平衡点 E_0 是全局稳定的. $\square$

最后分析平衡点 E_1 的局部渐近稳定性.

定理 2.6. 当 $\mathcal{R}_0 > 1$, 平衡点 E_1 是局部渐近稳定的.

证明. 系统 (2.2) 在 E_1 点处的雅可比矩阵为,

$$J_1 = \begin{pmatrix} -\alpha v_1 - d_1 & 0 & -\alpha x_1 & 0 & 0 \\ \alpha v_1 & -d_2 & \alpha x_1 & 0 & 0 \\ 0 & k & -d_3 - \rho w_1 & \rho v_1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -d_4 & 0 \\ 0 & 0 & \rho w_1 & \rho v_1 & -d_5 \end{pmatrix}.$$

直接计算, 得 E_1 点处的特征方程为,

$$\det(J_1 - rI) = -(d_4 + r)(d_5 + r)D(r).$$

其中,

$$D(r) = a_3 r^3 + a_2 r^2 + a_1 r + a_0$$

$$a_3 = 1,$$

$$a_2 = d_2 + d_3 + \frac{\rho\delta}{d_4} + d_1 R_0,$$

$$a_1 = \left(d_3 + \frac{\rho\delta}{d_4}\right)d_1 R_0 + d_1 d_2 R_0,$$

$$a_0 = d_1 d_2 \left(d_3 + \frac{\rho\delta}{d_4}\right)(R_0 - 1).$$

显然, 方程有两个负实特征根 $r_1 = -d_4, r_2 = -d_5$. 我们考虑 $D(r) = 0$ 的特征根的符号, 通过 Routh-Hurwitz 判据 [9], 我们知道 $D(r) = 0$ 的所有根有负的实部当且仅当 $a_3 > 0, a_2 > 0, a_1 > 0, a_0 > 0, a_1 a_2 - a_0 a_3 > 0$. 显然, 当 $\mathcal{R}_0 > 1$ 时, $a_i > 0 (i = 0, 1, 2, 3)$ 最后计算

$$\begin{aligned} a_1 a_2 - a_0 a_3 &= (d_2 + d_3 + \frac{\rho\delta}{d_4} + d_1 \mathcal{R}_0) [(d_3 + \frac{\rho\delta}{d_4}) d_1 \mathcal{R}_0 + d_1 d_2 \mathcal{R}_0] - d_1 d_2 (d_3 + \frac{\rho\delta}{d_4}) (\mathcal{R}_0 - 1) \\ &= [(d_3 + \frac{\rho\delta}{d_4}) d_1 \mathcal{R}_0 + d_1 d_2 \mathcal{R}_0] (d_2 + d_1 \mathcal{R}_0) + (d_3 + \frac{\rho\delta}{d_4})^2 d_1 \mathcal{R}_0 + d_1 d_2 (d_3 + \frac{\rho\delta}{d_4}) > 0. \end{aligned} \quad (2.5)$$

即 $a_1 a_2 > a_0 a_3$. 因此得出当 $\mathcal{R}_0 > 1$ 时, $D(r) = 0$ 的特征根都有负实部, 则平衡点 E_1 是局部渐近稳定的. $\square$

3. 数值模拟

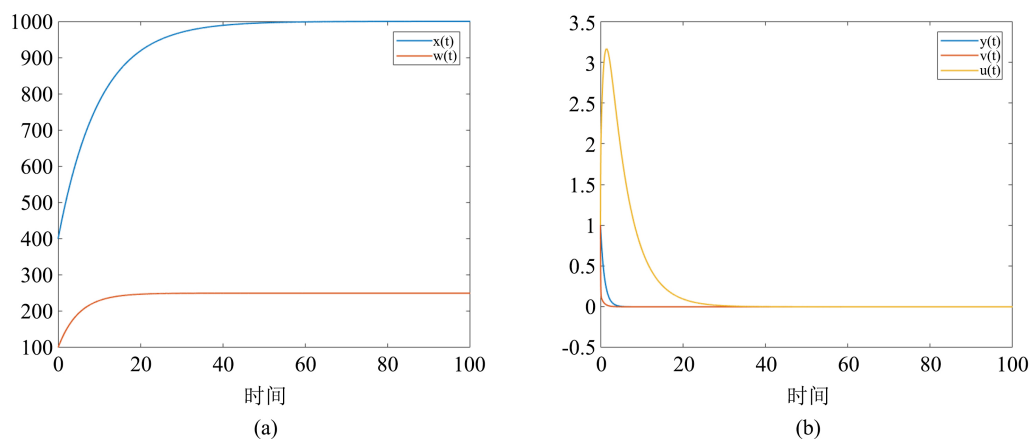


Figure 1. $R_0 < 1$

图 1. $R_0 < 1$

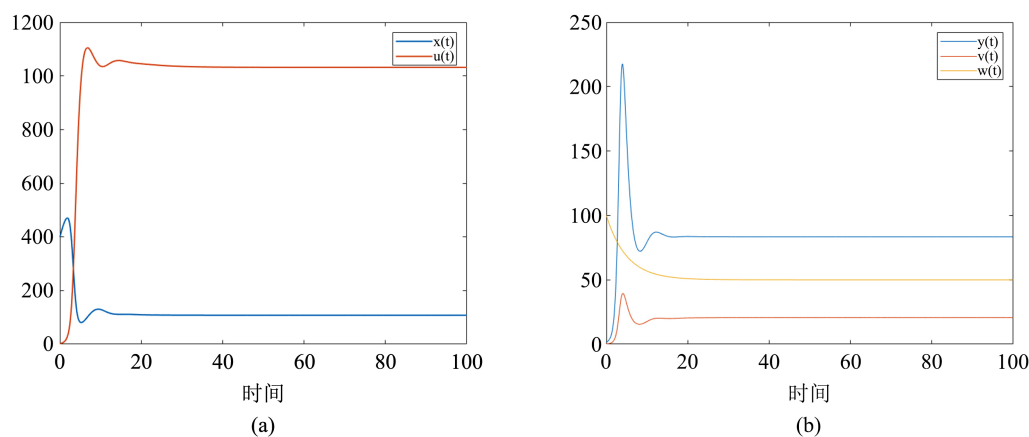


Figure 2. $R_0 > 1$

图 2. $R_0 > 1$

根据以上结论, 对平衡点的稳定性进行数值模拟, 我们取 $d_1 = 0.1, d_2 = 1.07, d_3 = 2.4, d_4 = 0.2, \lambda = 100, k = 3.07, \rho = 0.2$. 当取 $\alpha = 0.0002, \delta = 50$, 此时 $\mathcal{R}_0 < 1$, 平衡点 E_0 稳定 (如图 1). 当我们选取参数 $\alpha = 0.02, \delta = 10$, 此时 $\mathcal{R}_0 > 1$, 平衡点 E_1 存在且稳定 (如图 2).

4. 结论

本文主要研究常数注射率的人造 ACE2 受体治疗模型, 我们得出当 $\mathcal{R}_0 < 1$ 时, 系统 (2.2) 仅存在无病平衡点 E_0 ; 当 $\mathcal{R}_0 > 1$ 时, 系统 (2.2) 存在无病平衡点 E_0 和正平衡点 E_1 , 其中 $\mathcal{R}_0 = \frac{k\alpha\lambda d_4}{d_1 d_2 d_3 d_4 + d_1 d_2 \rho \delta}$, $E_0 = (\frac{\lambda}{d_1}, 0, 0, \frac{\delta}{d_4}, 0)$, $E_1 = (x_1, y_1, v_1, w_1, u_1)$. 通过对模型的分析我们得出以下结论, 当 $\mathcal{R}_0 < 1$ 时, 平衡点 E_0 是局部渐近稳定的. 通过构造合理的李雅普诺夫函数我们得出, 当 $\mathcal{R}_1 < 1$ 时, 无病平衡点 E_0 是全局稳定的, 由此可知我们可以通过增加人造 ACE2 受体的注射量或者增强人造 ACE2 受体的靶向定位能力来减少体内冠状病毒的量, 进而达到治疗的效果.

参考文献

- [1] Wu, Y.-C., Chen, C.-S. and Chan, Y.-J. (2020) The Outbreak of Covid-19: An Overview. *Journal of the Chinese Medical Association*, **83**, 217-220.
<https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000270>
- [2] Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., *et al.* (2020) Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, **323**, 1061-1069.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- [3] Bonhoeffer, S., May, R.M., Shaw, G.M. and Nowak, M.A. (1997) Virus Dynamics and Drug Therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**, 6971-6976. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.13.6971>
- [4] Perelson, A. and Nelson, P. (1999) Mathematical Models of HIV Dynamics: *In Vivo*. *SIAM Review*, **41**, 3-44. <https://doi.org/10.1137/S0036144598335107>
- [5] Zhou, X., Song, X. and Shi, X. (2008) A Differential Equation Model of HIV Infection of CD4⁺ t-Cells with Cure Rate. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, **342**, 1342-1355.
- [6] Sun, X. and Wei, J. (2015) Stability and Bifurcation Analysis in a Viral Infection Model with Delays. *Advances in Difference Equations*, **2015**, Article No. 332.
<https://doi.org/10.1186/s13662-015-0664-7>
- [7] Zhang, T., Song, Y., Jiang, Z. and Wang, J. (2020) Dynamical Analysis of a Delayed HIV Virus Dynamic Model with Cell-to-Cell Transmission and Apoptosis of Bystander Cells. *Complexity*, **2020**, Article ID: 2313102. <https://doi.org/10.1155/2020/2313102>
- [8] La Salle, J.P. (1976) The Stability of Dynamical Systems. SIAM Publications, Philadelphia.
<https://doi.org/10.1137/1.9781611970432>

- [9] MacDuffee, C.C. (2012) The Theory of Matrices, Volume 5. Springer Science Business Media, Berlin.