

通痹胶囊联合 JAK 抑制剂托法替布对 RA 患者 VAS 评分、MMP-3 及 ESR 的影响

田昱平¹, 彭飞², 白洁³

(1. 宝鸡市中心医院 血液风湿病科, 宝鸡 721008; 2. 宝鸡市职业技术学院 西医教研室, 宝鸡 721000; 3. 陕西省核工业部 215 医院 风湿免疫病科, 咸阳 712000)

摘要: 探讨通痹胶囊联合 JAK 抑制剂托法替布对 RA 患者视觉模拟疼痛量表(visual analogue pain scale, VAS)评分、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase 3, MMP-3)、TNF- α 及 ESR 等指标的影响。选取宝鸡市中心医院 2017 年 2 月至 2018 年 2 月收治的 RA 患者 94 例, 按随机数字表法均分为观察组和对照组。对照组给予托法替布和甲氨蝶呤治疗, 观察组在此基础上加用通痹胶囊。观察两组患者 VAS 评分, 实验室指标 ESR、RF、CRP、MMP-3、金属蛋白酶组织抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP-1)、IL-1、TNF- α 水平及不良反应发生情况并进行比较分析。结果显示, 治疗后两组患者 VAS 评分均低于治疗前, 且在 3 个月内呈逐渐下降趋势, 3 个月后观察组 VAS 评分为 2.36 ± 0.87 , 明显低于对照组 2.92 ± 0.94 ($P < 0.05$)。治疗后观察组患者 ESR、RF、CRP 水平分别为 (16.94 ± 9.37) mm/h、 (130.84 ± 15.43) U/mL、 (9.15 ± 5.25) mg/L, 明显低于治疗前且明显低于对照组[分别为 (21.53 ± 7.27) mm/h、 (141.92 ± 11.73) U/mL 和 (13.35 ± 7.41) mg/L] ($P < 0.05$)。治疗后两组患者的 MMP-3、IL-1、TNF- α 水平均低于治疗前, 与对照组[分别为 (60.51 ± 7.27) ng/L、 (0.23 ± 0.11) μ g/L 和 (107.38 ± 21.35) μ g/L]相比, 观察组[分别为 (54.94 ± 4.37) ng/L、 (0.16 ± 0.10) μ g/L 和 (91.35 ± 20.64) μ g/L]降低更明显 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者的 TIMP-1 水平均高于治疗前, 与对照组 (165.92 ± 11.73) ng/L 相比, 观察组为 (176.84 ± 15.43) ng/L, 两组差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者不良反应发生情况比较, 观察组总发生率为 31.91%, 对照组为 38.30%, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。由此, 通痹胶囊联合托法替布治疗 RA 能有效降低 MMP-3、TNF- α 等炎症因子水平, 升高 TIMP-1, 减轻机体炎症反应并缓解疼痛; 还可改善 ESR、RF 等实验室指标, 控制病情发展, 有较好的临床应用价值。

关键词: 通痹胶囊; 托法替布; 类风湿关节炎; 实验室指标

中图分类号: R452

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2019)06-0465-05

RA 是一种好发于青壮年, 以关节滑膜慢性炎症为特征的系统性自身免疫病。调查显示, 我国大陆人群 RA 患病率为 0.20%~0.37%, 全球范围发病率为 0.18%~1.07%^[1]。该病常累及四肢关节, 多发于手、足、腕等处, 呈慢性、对称性并反复发作, 导致关节肿痛、关节间隙变窄、功能障碍甚至关节畸形^[2], 给日常生活带来不便。如果治疗不当, 病情恶化累及多个组织器官, 可造成病灶迁延不愈和不同程度的残疾, 严重影响患者的生活质量。目前常用的西药有抗风湿药、糖皮质激素、免疫抑制剂和非甾体抗炎药等^[3]。糖皮质激素抑炎作用强, 但长期服药容易导致机体水、盐、蛋白质代谢紊乱, 患者耐受性差。非甾体抗炎药既可减轻关节肿

痛又能抑炎, 但不能阻止病情进展, 须与其他药物联用。JAK 抑制剂托法替布通过选择性抑制细胞内 JAK1 和 JAK3 信号转导通路, 抑制 CD4⁺T 细胞增殖, 减少 IFN- γ 、IL-9 等炎症因子的产生^[4]。国家食品药品监督管理局 2017 年 3 月正式批准枸橼酸托法替布用于对甲氨蝶呤效果不佳的中重度 RA 患者的治疗, 但目前药物使用剂量、疗程等仍处于临床研究阶段^[5]。由于西药毒副作用大, 不良反应多, 临床上可通过中西药结合减毒祛湿, 提高疗效。通痹胶囊具有祛风胜湿、消肿止痛和调补气血等功效。本研究将其联合托法替布治疗 RA, 旨在探讨其临床治疗效果及对患者视觉模拟疼痛量表(visual analogue pain scale, VAS)评分、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase 3, MMP-3)、TNF- α 及 ESR 等指标的影响, 为中药治疗 RA 提供依据。

收稿日期: 2019-03-14

作者简介: 田昱平(1976—), 女, 硕士生, 副主任医师, 主要从事风湿免疫相关工作

通信作者: 白洁(E-mail: baijie2151@163.com)

1 资料与方法

1.1 资料 选取宝鸡市中心医院2017年2月至2018年2月收治的RA患者94例,按照随机数字表法均分为观察组(47例)和对照组(47例)。对照组给予托法替布和甲氨蝶呤,观察组在此基础上加用通痹胶囊。两组患者的一般资料差异无统计学意义(表1, $P > 0.05$)。本研究已获得医院伦理委员会批准,患者及家属均已签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较

类目	对照组	观察组	P值
男/女	25/22	23/24	> 0.05
年龄	56.73 ± 7.42	58.25 ± 5.39	> 0.05
病程(年)	4.16 ± 0.37	4.38 ± 0.42	> 0.05
VAS评分	8.52 ± 2.14	8.34 ± 1.97	> 0.05
关节功能			> 0.05
Ⅱ级	34	31	
Ⅲ级	13	16	
X线分期			> 0.05
Ⅱ期	36	38	
Ⅲ期	11	9	

1.2 纳入排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合《类风湿关节炎诊断及治疗指南》标准^[6],关节功能Ⅱ级~Ⅲ级,X线分期Ⅱ期~Ⅲ期;(2)可耐受托法替布和甲氨蝶呤等药物治疗者;(3)患者及家属知情同意并配合治疗。

1.2.2 排除标准 (1)近期服用免疫调节剂或其他中药物;(2)对托法替布和甲氨蝶呤等相关药物过敏者;(3)合并恶性肿瘤、严重心肝肾疾病、严重关节疾病的患者;(4)妊娠或哺乳期妇女;(5)有认知功能障碍、存在精神异常的患者;(6)未按规定服用药物,不愿配合观察的患者。

1.3 治疗方法 对照组给予甲氨蝶呤和托法替布治疗,甲氨蝶呤口服,10 mg/次,1次/周,托法替布口服10 mg/次,2次/d,治疗3个月;观察组在此基础上给予通痹胶囊治疗,饭后口服,1粒/次,2次/d,治疗3个月。

1.4 观察指标 观察并比较两组患者VAS评分,实验室指标ESR、RF、CRP、MMP-3、TIMP-1、IL-1、TNF- α 水平及不良反应发生情况。分别于治

疗前1d和治疗3个月后第1天清晨空腹抽取患者外周静脉血5 mL,以 $1\ 006 \times g$ 离心10 min。ESR、RF、CRP的检测分别采用魏氏法、胶乳凝集检验和自动免疫速率散射比浊法。ELISA检测MMP-3、TIMP-1、TNF- α 和IL-1水平。

1.5 药物和试剂 甲氨蝶呤,购自上海信谊药业股份有限公司,规格2.5 mg/片;托法替布,购自碧康制药股份有限公司;通痹胶囊,购自烟台渤海制药集团有限公司,规格0.31 g/粒。MMP-3试剂盒,购自上海纪宁实业有限公司;TIMP-1试剂盒,购自上海乔羽生物科技有限公司;TNF- α 、IL-1试剂盒,购自广州纳特生物科技有限公司。

1.6 评价标准 患者分别于治疗前1天及治疗1个月、2个月、3个月后的第1天评分。VAS评分标准:a.完全无痛,0分;b.轻度疼痛,1~3分;c.中度疼痛,4~6分;d.严重疼痛,7~9分;e.不能忍受的剧痛,10分。

1.7 统计学处理 定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,均数比较采用独立样本Student- t 检验,治疗前后组内比较采用配对Student- t 检验;定性资料以率或构成比表示,两组间比较采用 χ^2 检验。用SPSS 20.0软件分析处理数据, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后VAS评分比较 结果显示,治疗前两组患者VAS评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组患者VAS评分均低于治疗前,且在3个月内呈逐渐下降趋势;3个月后观察组VAS评分为 2.36 ± 0.87 ,明显低于对照组 2.92 ± 0.94 ($P < 0.05$)。(表2)

2.2 两组患者治疗前后ESR、RF、CRP水平比较

结果显示,治疗前两组患者ESR、RF、CRP水平比较差异无统计学意义;治疗后观察组患者ESR、RF、CRP水平分别为(16.94 ± 9.37) mm/h、(130.84 ± 15.43) U/mL、(9.15 ± 5.25) mg/L,明显低于治疗前且明显低于对照组治疗后[分别为(21.53 ± 7.27) mm/h、(141.92 ± 11.73) U/mL、(13.35 ± 7.41) mg/L] ($P < 0.05$)。(表3)

表 2 两组患者治疗前后 VAS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后		
			1 个月	2 个月	3 个月
对照组	47	8.52±2.14	7.47±1.16*	5.35±0.74*#	2.92±0.94*#△
观察组	47	8.34±1.97	6.72±1.54*	4.15±0.63*#	2.36±0.87*#△
t 值		0.424	2.667	8.465	2.997
P 值		0.672	0.009	0.000	0.004

注：与治疗前比较，* $P < 0.05$ ；与治疗后 1 个月比较，# $P < 0.05$ ；与治疗后 2 个月比较，△ $P < 0.05$

表 3 两组患者治疗前后 ESR、RF、CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	ESR(mm/h)	RF(U/mL)	CRP(mg/L)
对照组	47	治疗前	62.28±12.54	176.54±18.26	75.21±11.64
		治疗后	21.53±7.27*	141.92±11.73*	13.35±7.41*
观察组	47	治疗前	65.16±10.42#	172.18±13.42#	79.46±9.83#
		治疗后	16.94±9.37*△	130.84±15.43*△	9.15±5.25*△

注：组内与治疗前比较，* $P < 0.05$ ；观察组治疗前与对照组比较，# $P > 0.05$ ；观察组治疗后与对照组比较，△ $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后 MMP-3、TIMP-1、IL-1 和 TNF- α 水平比较 结果显示，治疗前两组患者 MMP-3、TIMP-1、IL-1 和 TNF- α 水平比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)；治疗后两组患者的 MMP-3、IL-1、TNF- α 水平均低于治疗前，与对照组[分别为(60.51±7.27) ng/L、(0.23±0.11) μ g/L、

(107.38±21.35) μ g/L]相比，观察组[分别为(54.94±4.37) ng/L、(0.16±0.10) μ g/L、(91.35±20.64) μ g/L]降低更明显($P < 0.05$)；治疗后两组患者的 TIMP-1 水平均高于治疗前，与对照组[(165.92±11.73) ng/L]相比，观察组[(176.84±15.43) ng/L]升高更明显($P < 0.05$)。(表 4)

表 4 两组患者治疗前后 MMP-3、TIMP-1、IL-1 和 TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	MMP-3(ng/L)	TIMP-1(ng/L)	IL-1(μ g/L)	TNF- α (μ g/L)
对照组	47	治疗前	77.28±5.54	135.74±16.26	0.53±0.17	156.21±30.64
		治疗后	60.51±7.27*	165.92±11.73*	0.23±0.11*	107.38±21.35*
观察组	47	治疗前	75.16±6.42#	138.14±13.52#	0.56±0.12#	151.46±25.73#
		治疗后	54.94±4.37*△	176.84±15.43*△	0.16±0.10*△	91.35±20.64*△

注：组内与治疗前比较，* $P < 0.05$ ；观察组治疗前与对照组比较，# $P > 0.05$ ；观察组治疗后与对照组比较，△ $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗前后不良反应情况比较 结果显示，治疗后两组患者不良反应发生情况为观察组 31.94%，对照组 38.33%，差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

RA 临床症状多样，好发于女性，主要表现为对称性晨僵、游走性关节肿痛、关节功能障碍，甚至关节畸形。其发病机制复杂，可能与环境、遗传、免疫紊乱等诸多因素有关^[7]，中医认为 IL-1、TNF- α 等的高表达也与该病关系密切。抗风湿药甲氨蝶呤临床耐受性好，见效快，已成为 RA 的基础用药。对于甲氨蝶呤疗效不佳的中晚期患者，托法替布能进一步延缓关节破坏，减轻症状，提高患者生活质

量。JAK 抑制剂托法替布主要抑制 JAK-STAT 信号转导通路，JAK1 和 JAK3 主要与 IL-2、IL-4 等结合并活化 T 细胞，抑制该信号通路可减少促炎因子 IL-2、IFN- γ 等的合成以及 NF- κ B 信号通路激活，从而减轻 RA 患者的滑膜炎症和软骨组织破坏^[8]。JAK3 在淋巴细胞成熟过程中起重要作用，因此应用 JAK 抑制剂托法替布可能会导致淋巴细胞减少，增加患者的感染风险。为缓解托法替布和甲氨蝶呤的毒副作用，发挥中药通痹胶囊消肿祛湿、通经活络、补血止痛的作用，本研究采用中西药结合的方式进一步提高临床疗效。

实验室指标 ESR 对 RA 的诊断意义重大，它主要反映血液中血浆蛋白的转变^[9]。RF 是一种以变性 IgG 为靶抗原，抗 IgG 分子抗原决定簇的自

身抗体。RF水平与RA的严重程度关系密切，临床上通过检测RF来初步判断RA病情^[10]。CRP是一种既能与微生物结合，又能与核酸共存的急性时相反应蛋白，对判断RA的炎症程度有重要价值。人体内CRP水平比较稳定，不会因免疫力和放化疗等因素而改变。机体CRP水平在细菌感染后5~8 h稳步上升，2 d后达到最高值，其水平与感染程度及机体损伤程度呈正比，因此它可作为判断RA病情发展的重要指标^[11]。本研究中，观察组治疗后ESR、RF、CRP水平明显低于治疗前，且明显低于对照组，说明甲氨蝶呤、托法替布联合通痹胶囊治疗RA能有效控制其发生发展，机制可能是联合通痹胶囊能够有效降低ESR、RF和CRP水平。通痹胶囊作为一种中成药，具有明显的祛风胜湿、活血通络、散寒止痛和调补气血作用，而RA患者症候正好符合其药理作用。

表5 两组患者治疗前后不良反应情况比较[n(%)]

不良反应	观察组 (n=47)	对照组 (n=47)
严重不良事件	3(6.38)	3(6.38)
腹泻	2(4.26)	2(4.26)
严重感染	1(2.13)	1(2.13)
关节痛	1(2.13)	2(4.26)
上腹部疼痛	0(0.00)	1(2.13)
支气管炎	1(2.13)	2(4.26)
咳嗽	1(2.13)	1(2.13)
头痛	1(2.13)	0(0.00)
鼻咽炎	1(2.13)	1(2.13)
恶心	0(0.00)	1(2.13)
关节周围水肿	1(2.13)	1(2.13)
口咽痛	1(2.13)	0(0.00)
上呼吸道感染	2(4.26)	2(4.26)
病情恶化	0(0.00)	1(2.13)
总发生率	15(31.94)	18(38.33)

MMP是可以降解细胞外基质的炎症标志物，RA患者血清中有大量MMP-3，可诱导基质降解，引起关节软骨破坏，导致滑膜炎等，其水平与关节损伤程度密切相关，因此可作为判断滑膜损伤程度和评估疾病预后的重要指标^[12]。TIMP-1能通过与其特异性结合来抑制MMP活性。研究发现，RA病变初期患者血清TIMP-1水平升高，这可能是机体自我保护的一种应激反应^[13]。本研究中，托法替布联合通痹胶囊治疗RA可明显降低MMP-

3水平并促进TIMP-1水平升高，有效减轻了炎症反应，延缓了病情发展。

IL-1和TNF- α 是中性粒细胞及巨噬细胞等分泌的炎性因子。巨噬细胞被病变组织中的免疫复合物活化，产生大量IL-1，导致细胞因子与受体结合和中性粒细胞浸润，加速炎症反应^[14]。TNF- α 可刺激滑膜细胞产生胶原酶，促进成纤维细胞增殖，引起滑膜和关节软骨的破坏，促进病情发展^[15]。本研究中，观察组治疗后IL-1和TNF- α 水平均明显降低，与对照组相比，观察组降低更明显，说明联合通痹胶囊治疗RA可有效抑制机体炎症反应，减少滑膜和软骨组织破坏。

综上所述，通痹胶囊联合甲氨蝶呤及托法替布治疗RA能明显减轻疼痛症状并有效改善ESR、RF等实验室指标，降低MMP-3、IL-1、TNF- α 水平，抑制机体炎症反应，控制病情发展，值得临床应用。

参考文献

- [1] 张春燕,范小冬,秦元,等. JAK抑制剂托法替布治疗类风湿性关节炎效果的Meta分析[J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(6): 543-550.
- [2] Gulati M, Farah Z, Mouyis M. Clinical features of rheumatoid arthritis[J]. Medicine, 2018, 46(4): 211-215.
- [3] Won S, Cho SK, Kim D, *et al.* Update on the prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Korea and an analysis of medical care and drug utilization[J]. Rheumatol Int, 2018, 38(4): 649-656.
- [4] Machado MAá, Moura CS, Guerra SF, *et al.* Effectiveness and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis: A cohort study[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 60.
- [5] Mori S, Yoshitama T, Ueki Y. Tofacitinib therapy for rheumatoid arthritis: A direct comparison study between biologic-naïve and experienced patients[J]. Intern Med, 2018, 57(5): 663-670.
- [6] 中华医学会风湿病分会. 类风湿关节炎诊治指南[J]. 现代实用医学, 2004, 14(3): 184-188.
- [7] Matsumoto Y, Sugioka Y, Tada M, *et al.* Monounsaturated fatty acids might be key factors in the Mediterranean diet that suppress rheumatoid arthritis disease activity: The TOMORROW study[J]. Clin Nutr, 2018, 37(2): 675-680.
- [8] McGarry T, Orr C, Wade S, *et al.* JAK-STAT blockade alters synovial bioenergetics, mitochondrial function and pro-inflammatory mediators in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70(12): 1959-1970.
- [9] Udachkina HV, Novikova DS, Popkova TV, *et al.* Dynamic of changes in coronary artery calcification in early rheumatoid arthritis patients over 18 months[J]. Rheumatol Int, 2018,

- 38(7): 1217-1224.
- [10] Verheul MK, Böhlinger S, van Delft MAM, *et al.* Serum levels of anti-CCP antibodies, anti-MCV antibodies and RF IgA in the follow-up of patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab [J]. *Auto Immun Highlights*, 2010, 1(2): 87-94.
- [11] Narasimhan R, Coras R, Rosenthal SB, *et al.* Serum metabolomic profiling predicts synovial gene expression in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 164-167.
- [12] Nagasaki T, Nagata Y, Wakita Y, *et al.* Association of heterogeneity of the thyroid gland with matrix metalloproteinase-3 in rheumatoid arthritis patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. *Minerva Endocrinol*, 2018, 43(4): 398-405.
- [13] 王蓉辉,陈运春,王伟丽,等. 蠲痹汤加减联合甲氨喋呤及来氟米特治疗活动期类风湿性关节炎寒湿痹阻证临床观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 13(6): 167-171.
- [14] Dayer JM. From supernatants to cytokines: A personal view on the early history of IL-1, IL-1Ra, TNF and its inhibitor in rheumatology[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 101.
- [15] Xu SK, Peng H, Wang N, *et al.* Inhibition of TNF- α and IL-1 by compounds from selected plants for rheumatoid arthritis therapy: In vivo and in silico studies[J]. *Trop J Pharm Res*, 2018, 17(2): 277-285.

Effect of tongbi capsules combined with JAK inhibitor tofacitinib on VAS score, MMP-3 and ESR levels in RA patients

TIAN Yu-ping¹, PENG Fei², BAI Jie³ (1. *Department of Hematology and Rheumatology, Baoji Central Hospital, Baoji 721008, China*; 2. *Department of Western Medicine, Baoji Vocational and Technical College, Baoji 721000, China*; 3. *Department of Rheumatology and Immunology, Ministry of Nuclear Industry of Shaanxi Province, 215 Hospital, Xianyang 712000, China*)

Abstract: To investigate the effect of Tongbi capsules combined with JAK inhibitor tofacitinib on VAS score, matrix metalloproteinase (MMP-3), TNF- α and ESR in RA patients, 94 RA patients admitted to Baoji Central Hospital from February 2017 to February 2018 were divided into observation group (47 cases) and control group (47 cases) according to random number table method. The patients in the control group were treated with tofacitinib and methotrexate, while the patients in the observation group were treated with additional Tongbi capsule besides the above treatment. The VAS score, laboratory parameters such as ESR, RF, CRP, MMP-3, tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1), IL-1, TNF- α and adverse reactions were observed and compared between the two groups. The results showed that the VAS scores in two groups after treatment were lower than those before treatment, and gradually decreased within three months. After three months, the VAS scores in observation group were 2.36 ± 0.87 , which was significantly lower than the control group (2.92 ± 0.94 , $P < 0.05$). After treatment, the serum levels of ESR, RF and CRP in the observation group were 16.94 ± 9.37 mm/h, 130.84 ± 15.43 U/mL, 9.15 ± 5.25 mg/L, respectively, which were significantly lower than those before treatment and in the control group (21.53 ± 7.27 mm/h, 141.92 ± 11.73 U/mL, 13.35 ± 7.41 mg/L, respectively, $P < 0.05$). After treatment, the levels of MMP-3, IL-1 and TNF- α in the two groups were lower than those before treatment. Compared with the control group (60.51 ± 7.27 ng/L, 0.23 ± 0.11 μ g/L, 107.38 ± 21.35 μ g/L, respectively), the observation group (54.94 ± 4.37 ng/L, 0.16 ± 0.10 μ g/L, 91.35 ± 20.64 μ g/L) decreased more significantly ($P < 0.05$). The level of TIMP-1 in the two groups after treatment were higher than those before treatment. Compared with the control group (165.92 ± 11.73 ng/L), the level of TIMP-1 in the observation group (176.84 ± 15.43 ng/L) increased more significantly ($P < 0.05$). After treatment, the total incidence of adverse reactions was 31.91% in the observation group, 38.30% in the control group, but not significantly ($P > 0.05$). Therefore, Tongbi capsule combined with tofacitinib in the treatment of RA can effectively reduce the levels of inflammatory factors such as MMP-3 and TNF- α , increase TIMP-1, alleviate inflammation and pain, improve the laboratory indexes such as ESR and RF. In conclusion, this combination of treatment may control the development of RA and have better clinical application value.

Key words: Tongbi capsule; tofacitinib; rheumatoid arthritis; laboratory index