

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.035

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.035>

胰高糖素样肽-1 激动剂联合钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂对 2 型糖尿病的影响

秦律 综述 詹晓蓉 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 近年来, 全球糖尿病患病率逐年增加, 其中 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 占糖尿病总患病人数的 90%~95%。胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 激动剂联合钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2) 是治疗 T2DM 的新型降糖药物。本文讨论在给予规范的生活方式 (饮食和运动) 干预下, GLP-1 激动剂联合 SGLT2 抑制剂对 T2DM 的安全性和有效性。

[关键词] 2 型糖尿病; 胰高糖素样肽-1 激动剂; 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂

Effect of glucagon-like peptide I receptor agonist combined with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor on type 2 diabetes

QIN Lü, ZHAN Xiaorong

(Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract In recent years, the global prevalence of diabetes has increased year by year, and type II diabetes mellitus (T2DM) accounts for 90%–95% of the total diabetes cases. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonist combined with sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor is a new hypoglycemic drug for T2DM. This article will discuss the safety and efficacy of GLP-1 agonist combined with SGLT2 inhibitor in T2DM under the intervention of standard lifestyle (diet and exercise).

Keywords type 2 diabetes; glucagon-like peptide 1 agonist; sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor

近年来随着科技发展, 人们的生活方式发生巨大变化, 能量摄入量超标, 加之患者平时运动量过少, 我国糖尿病的发病率逐年上升。糖尿病是一种以发病率高、病死率高为特征的慢性疾

病, 是导致心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD)、终末期肾病和失明的主要原因。为减少 (微血管、大血管的病变) 这些并发症的发生, 临床上对高血糖和其他有心血管危险因素的患者应积极

收稿日期 (Date of reception): 2020-01-08

通信作者 (Corresponding author): 詹晓蓉, Email: xiaorongzhan@sina.com

采取有效的预防和管理, 并对代谢控制不佳的个体考虑联合治疗。最新研究^[1]发现: 胰高糖素样肽-1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)激动剂和钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2)联合使用可改善2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的血糖、体重、血压, 并参与糖尿病的慢性并发症的发生、发展。本文对GLP-1激动剂联合SGLT2抑制剂T2DM的影响进行总结和整理, 旨在为指导临床科学、合理的治疗提供参考。

1 GLP-1 激动剂联合 SGLT2 抑制剂的作用机制

GLP-1激动剂的主要生物作用包括刺激 β 细胞葡萄糖介导的胰岛素合成和分泌、抑制胰高血糖素分泌、促进 β 细胞增殖和减少凋亡来降低血糖^[2], 且低血糖的发生率极低。它的其他生物效应包括抑制食欲及摄食、延缓胃内容物排空或通过各种下丘脑机制的能量消耗, 从而影响体重; 此外, 它还有降压作用。常用的SGLT2抑制剂除了能改善胰岛素的敏感性及糖毒性对胰岛 β 细胞功能外^[3], 还具有胰岛素无关的作用机制, 它通过抑制肾脏肾小管对尿液中葡萄糖的重吸收, 降低肾糖阈和尿葡萄糖水平, 增加尿葡萄糖排泄量, 达75 g/d^[4]。SGLT2抑制剂在不刺激胰岛素释放的情况下, 增加尿糖的排泄降低血糖, 同时有改善脂肪的抗脂作用, 最终排除多余的能量。从而产生减重的效果^[5]。与此同时, GLP-1激动剂和SGLT2抑制剂具有渗透性利尿的作用, 可适度降低血压, 有助于降糖、减重和降低血压。根据已知的SGLT2抑制剂和GLP-1激动剂独特和互补机制, 研究^[6]证实: SGLT2抑制剂和GLP-1类似物已经在临床实践中被频繁地联合使用, 并且在未来, 联合使用可能会增加。

2 GLP-1 激动剂联合 SGLT2 抑制剂的有效性

2.1 降糖、减重、降压的协同作用

为进一步证实达帕格列酮和艾塞那肽联合治疗T2DM的疗效和安全性, 有研究^[7-8]在对695名T2DM患者在给予最大剂量的二甲双胍基础上, 随机选中一组仅接受达帕利酮或艾塞那肽单独使用的患者, 另一组为艾塞那肽加达帕格列酮的患者, 两组进行为期28周的实验对比, 结果显示:

艾塞那肽和达帕格列酮联合治疗组的糖化血红蛋白的下降、减轻体重、收缩压的降低与单独使用达帕格列酮和艾塞那肽的治疗组相比, 差异有统计学意义, 且实现糖化血红蛋白<7%疗效更高, 低血糖事件的发生率极低。另一项Meta分析^[9-10]比较了GLP-1RA/SGLT2i与SGLT2i联合应用对糖化血红蛋白、体重、收缩压(systolic blood pressure, SBP)的影响, 结果表明: 在控制不充分的T2DM患者中, 在SGLT2i中添加GLP-1RA对糖化血红蛋白、体重、SBP水平均有效。更值得注意的是, 在管理超重或肥胖的T2DM患者和糖化血红蛋白控制不佳的情况下, GLP-1激动剂和SGLT2抑制剂的组合对降低血糖和减轻体重等方面疗效显著。

2.2 保护心血管的协同作用

GLP-1受体激动剂具有保护心血管的作用, 其机制可能是通过降低血脂、抗炎, 改善血管内皮细胞功能、抑制心肌细胞损伤等来实现的。最新研究^[11]显示5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)及其前体药物卡培他滨能损伤内皮细胞。5-FU诱导内皮细胞的衰老可被GLP-1所阻断, 从而降低了5-FU和卡培他滨对血管内皮的损害。另一项前瞻性研究^[12]表明: 血管内皮细胞中存在葡萄糖依赖性胰岛素样多肽(glucose-dependent insulin-like polypeptide, GIP)和胰高血糖素样肽(GLP-1)的受体, 高糖暴露于人脐静脉内皮细胞可降低一氧化氮(nitric oxide, NO)和内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, ENOS)水平, 而增加诱导型(inducible nitric oxide synthetase, INOS)水平。GLP-1预处理后, iNOS表达下降, ENOS和NO表达增加。因此, GLP-1类似物对心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)相关的内皮功能起保护作用。在9 340名高CVD风险T2DM患者(平均随访3.8年)的LEADER试验^[13]中, 4 668名患者被随机分为利拉鲁肽组, 其余患者为安慰剂组, 主要终点是心血管疾病事件、非致死性心肌梗死(myocardial infarction, MI)或非致命性卒中死亡, 研究结果显示: 主要预后下降13%, CVD病死率下降22%, 全因病死率下降15%。而非致死性死亡性MI、心力衰竭(heart failure, HF)和卒中住院病例分别减少了12%, 13%和11%; 且利拉鲁肽组糖尿病微血管病变(糖尿病视网膜)的发生率低于安慰剂组, 主要是因为肾病发生率较低。

SGLT2抑制剂通过渗透性利尿的作用减少血容量, 降低高血压的作用, 从而减少了心血管发生

的危险因素。对给予SGLT2抑制剂的T2DM患者进行超声心动图结果的一项系统分析研究^[14]显示：患者左室质量指数明显降低，舒张功能改善。有学者^[15-16]对年龄 ≥ 50 岁且有2个以上心血管事件危险因素的患者进行了SGLT2抑制剂与安慰剂的对比，结果显示出现心力衰竭住院事件的患者减少了16例。

近年来，大量的临床试验验证了SGLT2抑制剂和GLP-1受体激动剂的心血管安全性，研究^[17]显示：这类药物对心血管事件起有益作用，同时还可以降低心力衰竭住院的风险，并在缓解蛋白尿和肾功能恶化方面具有保护作用。此外，GLP-1受体激动剂还可以降低主要心血管不良事件的风险^[18]，对T2DM患者的心血管疾病均具有预防和保护作用。美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)和欧洲糖尿病研究协会(European Association for the Study of Diabetes, EASD)建议：二甲双胍治疗和生活方式干预不能完全控制的T2DM和临床心血管疾病患者应使用SGLT2抑制剂和GLP-1受体激动剂进行治疗^[19]。因此，当GLP-1类似物与SGLT-2抑制剂联合使用时，可能会降低患者CVD病死率并在CVD事件上有更大的收益。

2.3 减少尿蛋白的协同作用

一项临床试验研究^[20]了长期对T2DM患者的肾功能的影响，结果显示：SGLT2抑制剂与安慰剂组相比，依帕列净组中12.7%的参与者发生肾病的事件或恶化，而安慰剂组为18.8%，将肾脏疾病的复合终点[肾小球滤过率(glomerular filtration rate, eGFR) < 45 mL/min/1.73 m²的血清肌酐加倍、进展为大蛋白尿、肾脏替代治疗]降低了39%($P < 0.001$)。而在LEADER试验^[21]中，利拉鲁肽组发生肾事件的人数少于安慰剂组，相对危险度减少为22%，主要因为持续性大量蛋白尿少于安慰剂组，降低了复合终点事件(血清肌酐加倍、发生大蛋白尿)，其发生率为31%($P < 0.001$)。

在控制不良的T2DM患者中，葡萄糖的过滤负荷增加，葡萄糖与钠一起，在近端小管中的再吸收增强。这导致输送到肾小球旁器(juxtaglomerular apparatus, JGA)的钠减少，导致肾脏灌注不足。这会增加肾小动脉的传入血浆流量，导致肾小球内压和肾小球滤过率升高，即高滤过^[22]。SGLT2i通过阻断葡萄糖和钠在近端小管中的再吸收，增加向JGA的钠递送，并关闭负责增加传入小动脉血

浆流量的信号，从而降低肾小球内压，升高肾小球滤过率，减少尿蛋白的产生。SGLT2i对利拉鲁肽肾脏保护作用的机制尚不明确，但可通过抗炎作用(TNF α , IL-6, IL-1, TLR 4, JNK)减少氧化应激，改变肾内血液动力学，抑制钠再吸收，减少缺氧的肾血管扩张，降低血压，从而减少蛋白质的摄入^[23]。对伴有或不伴有肾病的T2DM患者进行的为期12个月的非对照研究^[23]结果显示：利拉鲁肽明显减少了蛋白尿水平和估算的肾小球滤过率的下降幅度。为期12周的实验研究^[24]表明：与安慰剂组相比，利拉鲁肽组24 h尿白蛋白排泄减少32%。由于SGLT2抑制剂和GLP-1激动剂对肾脏保护作用的机制可能不同，但联合治疗可能对预防糖尿病肾小球硬化、减少尿蛋白产生相加作用。

3 GLP-1 激动剂和 SGLT2 抑制剂二者连用的安全性

虽然有研究^[19]证明对于T2DM患者，两者药物联合的有效性优于单药治疗，但其仍具有局限性。首先，未有实验数据证明两者药物的联合会产生其他不良事件(除了低血糖不良事件的发生)，因此无法预估GLP-1激动剂和SGLT2抑制剂的限度。其次，无论是作为单一药物(如利拉鲁肽剂量调整至1.2 mg或1.8 mg, 1次/d)，还是根据背景治疗，不同剂量的GLP-1激动剂联合SGLT2抑制剂的疗效和安全性是无法评估的^[25-26]。与此同时，有学者^[5,27]发现GLP-1RA和SGLT2i具有高度异质性，即在每次试验、研究中，SGLT2i治疗的持续时间不同：在AWARD-10中，大多数患者的持续时间为3~6个月，而在SUSTAIN9实验研究中，持续时间为11个月。但上述结论仍有待评估，因此在将评估推广应用到临床实践时应谨慎。

4 结语

对T2DM的治疗，临床上应以降低血糖为目标，以减少并发症为核心，GLP-1类似物与SGLT2抑制剂的联合使用能通过不同的降糖、减重、降压机制，及各自独立的降低心血管风险效应及肾事件(SGLT2i通过血流动力学效应、GLP1通过的抗动脉粥样硬化/抗炎机制)的相互作用来影响T2DM，这些都对提高患者的生存质量具有重要意义。

参考文献

1. Hussein H, Zaccardi F, Dhalwani NN, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT-2is) and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis study protocol[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(11): e023206.
2. Xu X, Chen J, Hu L, et al. Liraglutide regulates the viability of pancreatic α -cells and pancreatic β -cells through cAMP-PKA signal pathway[J]. *Life Sci*, 2018, 195: 87-94.
3. Takasu T, Takakura S. Protective Effect of Ipragliflozin on Pancreatic Islet Cells in Obese Type 2 Diabetic db/db Mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(5): 761-769.
4. Kurosaki E, Ogasawara H. Ipragliflozin and other sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: preclinical and clinical data[J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 139(1): 51-59.
5. Ludvik B, Friás JP, Tinahones FJ, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(5): 370-381.
6. Madsbad S, Kielgast U, Asmar M, et al. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists--available efficacy and safety data and perspectives for the future[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(5): 394-407.
7. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Drugs*, 2015, 75(1): 33-59.
8. Friás JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(12): 1004-1016.
9. Busch RS, Kane MP. Combination SGLT2 inhibitor and GLP-1 receptor agonist therapy: a complementary approach to the treatment of type 2 diabetes[J]. *Postgrad Med*, 2017, 129(7): 686-697.
10. Scheen AJ. Combination therapy with SGLT2 inhibitor and GLP-1 receptor agonist in type 2 diabetes[J]. *Rev Med Suisse*, 2019, 15(659): 1436-1441.
11. Altieri P, Murialdo R, Barisione C, et al. 5-fluorouracil causes endothelial cell senescence: potential protective role of glucagon-like peptide 1[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(21): 3713-3726.
12. Lim DM, Park KY, Hwang WM, et al. Difference in protective effects of GIP and GLP-1 on endothelial cells according to cyclic adenosine monophosphate response[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(5): 2558-2564.
13. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 311-322.
14. Skelley JW, Carter BS, Roberts MZ. Clinical potential of canagliflozin in cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2018, 14: 419-428.
15. Verma S, Garg A, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: an important clue to the EMPA-REG OUTCOME trial?[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(12): e212-e213.
16. Yoshida A, Matsubayashi Y, Nojima T, et al. Attenuation of weight loss through improved antilipolytic effect in adipose tissue via the SGLT2 inhibitor tofogliflozin[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(9): 3647-3660.
17. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 644-657.
18. Paterno E, Goldfine AB, Schneeweiss S, et al. Cardiovascular outcomes associated with canagliflozin versus other non-glioflozin antidiabetic drugs: population based cohort study[J]. *BMJ*, 2018, 360: k119.
19. Goncalves E, Bell DSH. Combination treatment of SGLT2 inhibitors and GLP-1 Receptor agonists: symbiotic effects on metabolism and cardiorenal risk[J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(3): 919-926.
20. Cimmaruta D, Maiorino MI, Scavone C, et al. Efficacy and safety of insulin-GLP-1 receptor agonists combination in type 2 diabetes mellitus: a systematic review[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(sup2): 77-83.
21. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9): 839-848.
22. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 323-334.
23. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2545-2559.
24. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2560-2572.
25. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2014, 129(5): 587-597.
26. Shi FH, Li H, Cui M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide for the treatment of type 2 diabetes: a systematic review

and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 576.

27. Philis-Tsimikas A, Billings LK, Busch R, et al. Superior efficacy of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine U100 as add-on

to sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor therapy: a randomized clinical trial in people with uncontrolled type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(6): 1399-1408.

本文引用: 秦律, 詹晓蓉. 胰高糖素样肽-1激动剂联合钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂对2型糖尿病的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(1): 222-226. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.035

Cite this article as: QIN Lü, ZHAN Xiaorong. Effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonist combined with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor on type 2 diabetes[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(1): 222-226. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.035

本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

ABC 法	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	FN	纤连蛋白	NF-κB	核因子-κB
ACh	乙酰胆碱	GFP	绿色荧光蛋白	NK 细胞	自然杀伤细胞
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	GSH	谷胱甘肽	NO	一氧化氮
ALT	丙氨酸转氨酶	HAV	甲型肝炎病毒	NOS	一氧化氮合酶
AngII	血管紧张素 II	Hb	血红蛋白	NS	生理氯化钠溶液
APTT	活化部分凝血活酶时间	HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原	PaO ₂	动脉血氧分压
ATP	三磷酸腺苷	HBeAb	乙型肝炎病毒 e 抗体	PBS	磷酸盐缓冲液
bFGF	碱性成纤维细胞转化生长因子	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	PCR	聚合酶链反应
BMI	体质指数	HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
BP	血压	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原	PLT	血小板
BSA	牛血清白蛋白	HBV	乙型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	尿素氮	HCG	人绒毛膜促性腺激素	RBC	红细胞
BUN	血尿素氮	HCV	丙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
CCr	内生肌酐清除率	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	ROS	活性氧
CCU	心脏监护病房	HE	苏木精-伊红染色	RT-PCR	反转录-聚合酶链反应
COX-2	环氧合酶-2	HGF	肝细胞生长因子	SABC 法	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法
Cr	肌酐	HIV	人类免疫缺陷病毒	SARS	严重急性呼吸综合征
CRP	C 反应蛋白	HRP	辣根过氧化物酶	SCr	血肌酐
CT	计算机 X 线断层照相技术	HSP	热休克蛋白	SO ₂	血氧饱和度
CV	变异系数	IC ₅₀	半数抑制浓度	SOD	超氧化物歧化酶
ddH ₂ O	双蒸水	ICAM	细胞间黏附分子	SP 法	标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法
DMSO	二甲基亚砷	ICU	加强监护病房	STAT3	信号转导和转录激活因子 3
DNA	脱氧核糖核酸	IFN	干扰素	Tbil	总胆红素
ECG	心电图	IL	白细胞介素	TC	总胆固醇
ECL	增强化学发光法	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	IPG	固相 pH 梯度	TGF	转化生长因子
EDTA	乙二胺四乙酸	JNK	氨基末端激酶	Th	辅助性 T 细胞
EEG	脑电图	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TLRs	Toll 样受体
EGF	表皮生长因子	LOH	杂合性缺失	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	LPS	内毒素/脂多糖	TT	凝血酶时间
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	MAPK	丝裂原活化蛋白激酶	TUNEL	原位末端标记法
ERK	细胞外调节蛋白激酶	MDA	丙二醛	VEGF	血管内皮生长因子
ESR	红细胞沉降率	MMP	基质金属蛋白酶	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
FBS	胎牛血清	MRI	磁共振成像	vWF	血管性血友病因子
FDA	美国食品药品监督管理局	MIT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	WBC	白细胞
FLTC	异硫氰酸荧光素	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	WHO	世界卫生组织