

论著

杭菊花乙醇提取物对大鼠生殖发育毒性研究

张文众¹, 王爱玲², 孙拿拿³, 张超¹, 马尚权¹, 赵振超¹, 王明¹, 贾旭东³(1. 华北科技学院, 河北 燕郊 065201; 2. 山东省潍坊市荣复军人医院, 山东 潍坊 261021;
3. 国家食品安全风险评估中心, 北京 100021)

摘要:目的 研究杭菊花乙醇提取物(CME)经过亲代、宫内、哺乳期和断乳后持续暴露对子代的影响。方法 设对照组和CME低、中和高剂量组,CME掺入饲料,剂量分别为0、1、3、9 g/kg BW;参照OECD TG 443开展一代延长试验,每组孕鼠20只及其子鼠每组40只(雌雄各半),子鼠断乳后持续给予CME 13周,测定生长发育、生殖发育、血象、血生化指标,做组织病理学检查。结果 CME高、中剂量组子鼠睁眼时间明显迟于对照组;低剂量组子代雌性大鼠出生后(PND)56~112天体质量明显高于对照组,子代雌性大鼠CME高、低剂量组红细胞计数(RBC)和血红蛋白浓度(HGB)均降低,CME高剂量组谷丙转氨酶(ALT)升高,高、中剂量组谷草转氨酶(AST)、血磷(P)升高,CME各剂量组血糖(GLU)均降低、乳酸脱氢酶(LDH)均升高;子代雄性大鼠CME高、低剂量组血清钾(K⁺)降低;子代雌雄大鼠CME高剂量组脾脏/体质量系数均高于对照组;以上均差异有统计学意义($F=2.818\sim 42.75$, $P<0.05$)。结论 低剂量CME促进子代雌性大鼠体质量生长发育,降低子代雌性大鼠的血糖,影响RBC、HGB和LDH;高、中剂量CME影响子代大鼠发育和子代雌性大鼠的肝功能,高剂量CME影响子代雌雄大鼠脾脏/体质量系数。

关键词:杭菊花乙醇提取物;一代延长试验;生殖发育;大鼠

中图分类号:R155 文献标志码:A 文章编号:1004-8456(2019)01-0001-05

DOI:10.13590/j.cjfh.2019.01.001

Reproductive toxicity pilot study of *Chrysanthemum* ethanol extract on ratsZHANG Wenzhong¹, WANG Ailing², SUN Nana³, ZHANG Chao¹, MA Shangquan¹,
ZHAO Zhenchao¹, WANG Ming¹, JIA Xudong³

(1. China Institute of Science & Technology, Hebei Yanjiao 065201, China;

2. Shandong Province Weifang City Rongfu Army Hospital, Shandong Weifang 261021, China;

3. China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100021, China)

Abstract: Objective To study the effects of *Chrysanthemum* ethanol extract (CME) on rat offsprings with continuously exposure during parental, intrauterine, lactation and post-weaning. **Methods** CME was mixed into the feed to feed rats, which were divided into control, low, medium and high dose groups with dosage of 0, 1, 3, 9 g/kg BW. Extended one-generation was carried out according to OECD TG 443 with 20 pregnant rats and 40 offspring in each group (half female and half male). CME was continuously given to offspring rats for 13 weeks after weaning. During the experiment, growth, reproductive development, hematology, biochemistry and histopathology were measured. **Results** The eyes opening time of the infant rat in the middle and high dose group of CME was significantly later than that of the control group. The weight of female offspring rats from postnatal day (PND) 56-112 was significantly higher than that of the control group. In the high-dose group and low-dose group of female offspring rats, red blood cell (RBC) and hemoglobin (HGB) were decreased. In the high-dose group of female offspring rats, glutamic-pyruvic transaminase (ALT) increased. In the high-dose group of female rats, glutamic oxalacetic transaminase (AST) and serum phosphorus (P) increased. The glucose (GLU) decreased and the lactate dehydrogenase (LDH) increased, in CME treated female offspring group. The potassium (K⁺) decreased in males offspring rats of high and low dose groups. The spleen coefficient in the high dose group was significantly higher than that in the control group. The above differences were statistically significant ($F=2.818\sim 42.75$, $P<0.05$). **Conclusion** Low dosage CME promotes the body growth, the RBC, HGB and LDH were affected in female offspring rats; middle and high dosage CME affects development, liver function of infant rat, high dosage affects spleen coefficient in male and female offspring rats.

Key words: *Chrysanthemum* ethanol extract; extended one-generation; reproductive development; rats

收稿日期:2018-12-06

基金项目:国家重点研发计划(2017YFC1601702);中央高校基本科研业务费(3142018038)

作者简介:张文众 男 研究员 研究方向为毒理学 E-mail:zhangwz2002@sina.com

通信作者:贾旭东 男 研究员 研究方向为毒理学 E-mail:jiaxudong@cfsa.net.cn

菊花为菊科菊属菊组野菊系植物。2009年原卫生部把菊花列入药食两用名单,成为仅次于茶叶和咖啡的第三大饮品。杭菊、滁菊、贡菊和亳菊4个品种被2010版《中国药典》收录。由于菊花被广泛食用,菊花的安全性也逐渐得到了关注。

研究^[1-4]表明菊花乙醇提取物(CME)具有抗氧化、软化血管、抗肝癌、抗乳腺癌等众多功效。大部分研究均未发现CME的毒性,如王凤岩等^[5]用0.68、2.03、6.09 g/kg剂量的菊花浸膏开展了大鼠致畸试验,菊花浸膏对子鼠的活胎率、吸收胎率、活胎体质量及身长未产生不良影响。但是也有研究表明CME具有毒性效应,如赵生友等^[6]用CME进行了3项致突变试验和致畸试验,虽未发现遗传毒性,但致畸试验显示7.2 g/kg BW剂量组导致胎鼠身长、体质量的下降及凶门的增大,该研究提示CME对子代的毒性不容忽视。

本研究用CME作为受试物,采用国际公认的毒理学评价规范。经过亲代和子代的持续暴露,研究CME对子代大鼠的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 样品

CME(杭菊花由西安当地种植,用60%乙醇提取,杭菊花和提取物的产出比为10:1,功效成分黄酮的含量 $\geq 5\%$)购自西安金绿生物工程有限公司。

1.1.2 实验动物和饲养条件

健康SD大鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司[SPF,SYXK(京)2009-0032],饲养于中国疾病预防控制中心营养与食品安全所南纬路动物房[SYXK(京)2008-0017],饲料购自中国医学科学院实验动物研究所繁育场。

1.2 方法

1.2.1 一代延长试验

本试验参考OECD TG 443推荐的方法开展试

验^[7],保证每组孕鼠至少有20只。生殖发育组的三个受试物组及对照组每组各有雌雄20只,这20只幼鼠必须来自不同窝,即每窝有雌和雄各1只;对照、低、中、高剂量组的CME剂量分别为0、1、3、9 g/kg BW,CME掺入饲料,亲代和子代均通过饲料摄入受试物,从亲代交配前两周持续暴露至试验结束。动物自由饮食,每周称量两次大鼠体质量,记录两次给食量、剩食量和撒食量,连续观察至出生后(PND)112天。本试验采用将受试物添加到基础饲料中,空白对照给予基础饲料,基础饲料采用去大豆配方^[8]。

1.2.2 生殖发育毒性

子鼠出生后观察测量,分娩后第27天观察雄性大鼠睾丸下降情况,分娩后第30天观察雌性大鼠阴道开放情况,在分娩后第75天对雌性大鼠进行2周动情周期的观察。出生后16周,进行血常规和血生化等血液指标的检测,取动物的脏器,进行脾脏/体质量系数的计算及进行组织病理学检测,并对生物样品进行无害化处理。

1.3 统计学分析

数据经SPSS 10.0计算均数和标准差,并进行统计分析;体质量用重复测量方差分析方法,单因素方差分析法比较组间差异,方差齐时用最小显著性差法,方差不齐时用Games-Howell法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

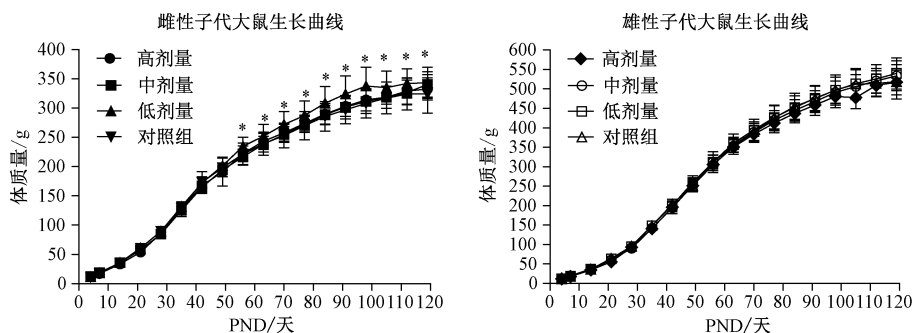
2 结果

2.1 生长状况及动物一般表现

各组动物活动、生长正常,被毛浓密有光泽。由图1可见,以1、3、9 g/kg BW剂量的CME掺入饲料给予亲代大鼠和子代大鼠,子代大鼠连续进食16周,子代雌性大鼠低剂量组从PND 56~112天体质量明显高于对照组,差异有统计学意义($F = 3.526, P < 0.05$)。

2.2 子鼠生长发育指标

与对照组比较,CME高、中剂量组的睁眼时间明显迟于对照组,差异有统计学意义($F = 2.964,$



注: * 表示与对照组比较 $P < 0.05$

图1 CME对子代大鼠体质量的影响($n = 20$)

Figure 1 Effects of CME on body weight of rats

$P < 0.05$), 各剂量组出耳时间、出毛时间和门齿萌出时间均差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 CME 对子鼠身体发育时间的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 20$, 天)

Table 1 Effects of CME on time of offsprings' developmental landmarks

组别	出耳	出毛	睁眼	门齿
对照	3.25±0.44	4.00±0.00	11.05±0.39	13.80±0.62
低	3.15±0.37	4.05±0.39	11.50±0.95	14.10±0.79
中	3.20±0.41	4.00±0.00	11.70±0.73*	14.25±0.79
高	3.05±0.22	4.05±0.22	11.65±0.88*	14.10±1.07

注: * 表示与对照组比较 $P < 0.05$

2.3 子代大鼠性发育指标

子鼠的性发育指标包括: 阴道开口、阴道上皮

细胞角质化、乳头/乳晕出现时间、动情周期和雄性的睾丸下降时间, 与对照组比较, CME 各剂量组均差异无统计学意义 ($P > 0.05$), CME 各剂量组对雌雄子鼠肛殖距 (AGD) 和 AGD/体质量均差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2 和 3。

表 2 CME 对子鼠性发育时间的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 20$, 天)

Table 2 Effects of CME on time of offsprings' sex landmarks

组别	阴道开口	阴道角质化	乳头/乳晕	动情周期	睾丸下降
对照	31.1±1.5	32.6±1.9	11.2±1.7	4.3±0.5	26.5±1.4
低	31.8±1.2	33.3±1.1	11.8±0.9	4.3±0.5	27.2±1.6
中	31.9±1.3	33.3±1.1	11.3±1.0	4.4±0.6	27.0±1.7
高	31.9±1.0	33.2±1.1	11.8±0.8	4.4±0.8	26.1±1.5

表 3 CME 对子鼠 AGD 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 20$, 天)

Table 3 Effects of CME on AGD of offsprings

组别	雌性			雄性		
	AGD	体质量	AGD/体质量	AGD	体质量	AGD/体质量
对照	2.92±0.49	9.71±1.16	0.30±0.05	5.84±0.58	9.95±1.22	0.59±0.09
低	3.04±0.44	9.57±1.08	0.32±0.04	5.76±0.56	11.86±12.90	0.57±0.10
中	3.04±0.38	9.44±0.93	0.33±0.05	5.81±0.58	9.81±1.09	0.60±0.08
高	3.12±0.45	9.61±0.80	0.33±0.05	5.96±0.75	10.15±0.75	0.59±0.08

2.4 子代大鼠血象指标

表 4 显示, 与对照组比较, 子代雌性大鼠 CME 高、低剂量组红细胞计数 (RBC) 和血红蛋白浓度 (HGB) 均降低, 均差异有统计学意义 ($F = 3.686, P < 0.05; F = 3.537, P < 0.05$); 子代雄性大鼠 CME 低剂

量组 HGB 高于对照组, 差异有统计学意义 ($F = 3.072, P < 0.05$)。子代雌雄大鼠的其他血象指标未见异常, 由于子代雄性大鼠的 HGB 升高无剂量-反应关系, 且在历史对照范围内, 故认为无生物学意义。

表 4 CME 对子代大鼠血常规的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

Table 4 Effects of CME on hematology of rats

组别	雌性			雄性		
	WBC/($10^9/L$)	RBC/($10^{12}/L$)	HGB/(g/L)	WBC/($10^9/L$)	RBC/($10^{12}/L$)	HGB/(g/L)
对照	4.98±2.40	8.37±0.64	152.35±11.37	6.08±2.12	8.27±0.99	146.95±11.76
低	4.43±2.25	7.53±1.25*	138.57±16.92*	6.29±2.53	8.69±1.21	156.32±7.48*
中	4.32±2.24	7.99±0.89	146.78±13.79	5.43±2.27	8.18±0.85	149.44±11.21
高	4.54±2.56	7.62±0.66*	141.74±14.72*	6.56±2.78	8.11±0.93	146.84±14.02

注: * 表示与对照组比较 $P < 0.05$; WBC: 白细胞计数

2.5 子代大鼠生化指标

表 5 显示, 与对照组比较, 子代雌性大鼠 CME 高剂量组谷丙转氨酶 (ALT) 升高 ($F = 2.818, P < 0.05$), 高、中剂量组谷草转氨酶 (AST)、血磷 (P) 升高, 均差异有统计学意义 ($F = 3.015, P < 0.05; F = 3.018, P < 0.05$); CME 各剂量组血糖 (GLU) 均降低并有剂量-反应关系, 均差异有统计学意义 ($F = 11.06, P < 0.05$), CME 各剂量组乳酸脱氢酶 (LDH) 均升高, 均差异有统计学意义 ($F = 4.767, P < 0.05$), 中剂量组肌酐 (CRE) 降低, 差异有统计学意义 ($F = 2.834, P < 0.05$); 由于 CRE 的降低无剂量-反应关系且在历史对照范围内, 故认为无生物学意义。与对照组比较, 子代雄性大鼠 CME 高、低剂量组血清钾 (K^+) 和低剂量组的血清钠

(Na^+)、GLU 降低, 均差异有统计学意义 ($F = 3.398, P < 0.05; F = 3.174, P < 0.05; F = 3.081, P < 0.05$), 由于 GLU 和 Na^+ 的降低无剂量-反应关系且在历史对照范围内, 故无生物学意义。

2.6 子代大鼠脾脏/体质量系数

图 2 显示, 与对照组比较, 子代雌雄大鼠 CME 高剂量组脾脏/体质量系数均高于对照组, 差异有统计学意义 ($F = 42.75, P < 0.05$); 其余各剂量组的脾脏/体质量系数均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.7 组织病理学分析结果

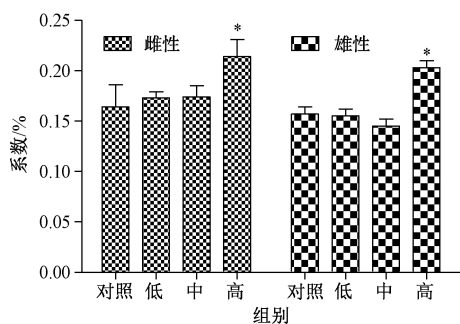
大体解剖肉眼观察均未发现各脏器异常。与对照组比较, 未见 CME 造成明显的病理性改变。图 3 为对照组的组织病理学变化。

表5 CME对子鼠血生化指标的影响($\bar{x}\pm s, n=20$)

Table 5 Effects of CME on blood biochemical indexes in offspring rats

组别	雌性							雄性		
	ALT /(U/L)	AST /(U/L)	GLU /(mmol/L)	CRE /(μ mol/L)	P /(mmol/L)	LDL-C /(mmol/L)	LDH /(IU/L)	GLU /(mmol/L)	K ⁺ /(mmol/L)	Na ⁺ /(mmol/L)
对照	23.67±5.31	96.73±28.11	7.71±0.80	52.89±4.72	2.38±0.29	0.28±0.63	968.6±633.0	7.58±1.00	4.84±0.35	149.45±8.24
低	24.30±5.39	113.25±31.86	6.44±0.74*	48.19±9.36	2.60±0.37	0.13±0.16	1443.5±567.6*	6.51±0.52*	4.45±0.24*	133.56±6.64*
中	26.55±8.41	131.75±26.60*	6.43±0.66*	46.03±3.91*	2.74±0.51*	0.06±0.06*	1593.9±461.3*	6.96±1.36	4.54±0.65	140.84±9.31
高	31.25±14.39*	132.90±72.89*	6.42±1.09*	50.18±10.75	2.82±0.71*	0.11±0.06	1396.4±521.3*	7.03±1.37	4.42±0.55*	142.20±9.42

注: *表示与对照组比较 $P<0.05$; LDL-C: 低脂蛋白胆固醇



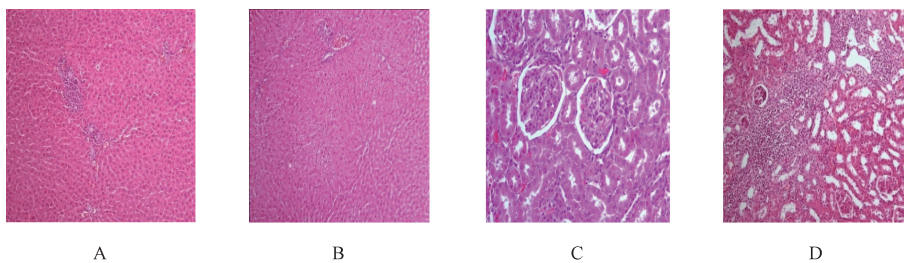
注: *表示与对照组比较 $P<0.05$

图2 CME对子鼠脾脏/体质量系数的影响

Figure 2 CEM affect spleen coefficient in offspring rats

3 讨论

致畸试验中,赵生友等^[6]的毒性剂量水平为 7.2 g/kg BW,同时参照王凤岩等^[5]的试验剂量,确定本试验中最高剂量设置为 9 g/kg BW,中低剂量依次以三倍倍比的比例缩减。本试验显示从 PND56 天开始,1 g/kg BW CME 对雌性子鼠的体质量发育产生了明显的促进效应,但是对雄性没有明显影响。CALABRESE 等^[9]研究表明低剂量兴奋效应具有窗口期,对于低剂量兴奋效应除了要研究剂量-反应关系还要研究时间-反应关系。本试验提示 CME 对子代雌性大鼠体质量具有低剂量促进效应。



注:A:肝细胞脂肪变性 HE100 \times ; B:肝脏内小灶性炎细胞浸润 HE200 \times ; C:肾脏间质灶性炎细胞浸润 HE200 \times ; D:肾小球 HE100 \times

图3 对照组组织病理学变化[苏木素伊红(HE)染色]

Figure 3 Histopathology in control group (hematoxylin and eosin)

本试验显示 CME 高、中剂量组导致子鼠睁眼时间略滞后。赵生友等^[6]也在研究中发现 CME 导致胎鼠发育迟滞。本试验中 CME 高、低剂量组导致子代雌性大鼠血象指标 RBC 和 HGB 降低,并伴有肝脏功能异常和 P 离子代谢异常,以及各剂量组 LDH 均升高。提示生命早期长时间高剂量摄入 CME 对身体易产生影响。且子代雌性大鼠 CME 高、中剂量组的 AST 和 ALT 均明显升高,表明对于发育中的个体长时间摄入 CME 对肝脏会产生不良影响。但更多研究报道了 CME 的有益作用,如 LIN 等^[10]研究证实 CME 的抗氧化活性成分对大脑的损伤具有保护作用。RUSU 等^[11]在研究中发现 CME 对四氯化碳导致的肝损伤具有保护作用。SUGAWARA 等^[12]的研究也证实 CME 中的黄酮类物质对四氯化碳的肝损伤具有保护作用。本试验和上述研究的差异提示,对于植物提取物要充分考虑到食用的窗口期,发育敏感期、大剂量、长期食用可能会造成不良

影响。

LEE 等^[13]在研究中发现菊花具有抗炎作用。WU 等^[14]发现菊花茶对炎症细胞信号传导通路有影响。CHEON 等^[15]研究证实 CME 可以通过免疫细胞信号传导通路抑制炎症反应。本试验中白细胞和分类指标没有明显变化,但是和免疫功能相关的脾脏/体质量系数明显增加,由于未见组织病理学变化,因此这种影响的利弊需要进一步探索。

子代雌性大鼠 CME 各剂量组的 GLU 均降低。研究^[16-19]发现一些黄酮类化合物可通过抑制磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶和葡萄糖-6-磷酸酶的活性而减少肝葡萄糖异生。由于 CME 富含黄酮类化合物,提示 CME 有利于降血糖。本试验显示 CME 影响子代雌性大鼠 P 水平,子代雄性大鼠 K⁺也受到影,这种影响利弊尚不确定。

总之,本试验显示 CME 对子代雌性大鼠具有有益和不良双重效应。有益作用体现为低剂量促进

子代雌性大鼠体质量增长,降低 GLU 水平;同时也伴有对 RBC、HGB 和 LDH 的影响,以及肝功能和 P 的影响。此外对于 CME 获益和风险窗口期及剂量水平需要开展更多的探索,为 CME 的食用安全性奠定坚实的科学基础。

参考文献

- [1] WANG Z D, HUANG C, LI Z F, et al. *Chrysanthemum indicum* ethanolic extract inhibits invasion of hepatocellular carcinoma via regulation of MMP/TIMP balance as therapeutic target[J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(2):413-421.
- [2] YUAN A, LI Z, LI X, et al. Distinct effect of *Chrysanthemum indicum* Linné extracts on isoproterenol-induced growth of human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Oncol Rep*, 2009, 22(6):1357-1363.
- [3] YANG L, WEI D D, CHEN Z, et al. Reversal of multidrug resistance in human breastcancer cells by *Curcuma wenyujin* and *Chrysanthemum indicum*[J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(8/9):710-718.
- [4] JIANG H D, CAI J, XU J H, et al. Endothelium-dependent and direct relaxation induced by ethyl acetate extract from *Flos Chrysanthemi* in rat thoracic aorta[J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 101(1/3):221-226.
- [5] 王凤岩,陈瑞仪,周铁琳,等.菊花浸膏对大鼠的致畸毒性试验[J].*癌变·畸变·突变*,2012,24(5):386-388.
- [6] 赵生友,邹梅,孙兰,等.大丽菊花提取物致突变及致畸作用研究[J].*中国实用医药*,2007,2(1):10-11.
- [7] OECD Test Guideline 443. OECD Guideline for testing of chemicals. Extended one-generation reproductive toxicity study [Z]. 2014.
- [8] YONG L, LIU Y M, JIA X D, et al. Subchronic toxicity study of GH transgenic carp[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2012, 50(11):3920-3926.
- [9] CALABRESE E J, MATTSON M P. How does hormesis impact biology, toxicology, and medicine? [J]. *Aging and Mechanisms of Disease*,2017(3):13.
- [10] LIN G H, LIN L, LIANG H W, et al. Antioxidant action of a *Chrysanthemum morifolium* extract protects rat brain against

ischemia and reperfusion injury[J]. *J Med Food*,2010,13(2):306-311.

- [11] RUSU M A, TAMAS M, PUICA C, et al. The hepatoprotective action of ten herbal extracts in CCl4 intoxicated live [J]. *Phytother Res*, 2005, 19(9):744-749.
- [12] SUGAWARA T, IGARASHI K. Identification of major flavonoids in petals of edible *Chrysanthemum* flowers and their suppressive effect on carbon tetrachloride-induced liver injury in mice [J]. *Food Sci Technol Res*, 2009,15(5):499-506.
- [13] LEE D Y, CHOI G, YOON T, et al. Anti-inflammatory activity of *Chrysanthemum indicum* extract in acute and chronic cutaneous inflammation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 123(1):149-154.
- [14] WU T Y, KHOR T O, SAW C L, et al. Anti-inflammatory/anti-oxidative stress activities and differential regulation of Nrf2-mediated genes by non-polar fractions of tea *Chrysanthemum zawadskii* and licorice *Glycyrrhiza uralensis*[J]. *AAPS J*, 2011, 13(1):1-13.
- [15] CHEON M S, YOON T, LEE D Y, et al. *Chrysanthemum indicum* Linné extract inhibits the inflammatory response by suppressing NF- κ B and MAPKs activation in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 macrophages[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 122(3):473-477.
- [16] WALTNER-LAW M E, WANG X H L, LAW B K, et al. Epigallocatechin gallate, a constituent of green tea, represses hepatic glucose production[J]. *J Biol Chem*,2002, 277(38):34933-34940.
- [17] COLLINS Q F, LIU H Y, PI J B. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a green tea polyphenol, suppresses hepatic gluconeogenesis through 5'-AMP-activated protein kinase[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(41):30143-30149.
- [18] CHOI M S, JUNG U J, YEO J. Genistein and daidzein prevent diabetes onset by elevating insulin level and altering hepatic gluconeogenic and lipogenic enzyme activities in non-obese diabetic (NOD) mice [J]. *Diabetes-Metab Res*,2008,24(1):74-81.
- [19] PARK S A, CHOI M S, CHO S Y. Genistein and daidzein modulate hepatic glucose and lipid regulating enzyme activities in C57BL/KsJ-*db/db* mice [J]. *Life Sci*, 2006, 79(12):1207-1213.

· 公告 ·

关于松香与甲醛和苯酚的聚合物等 8 种食品相关产品新品种的公告

2018 年第 15 号

根据《食品安全法》规定,审评机构组织专家对松香与甲醛和苯酚的聚合物等 8 种食品相关产品新品种的安全性评估材料审查并通过。

特此公告。

国家卫生健康委

二〇一八年十一月三十日