

성대 반흔에 대한 기초연구의 최신 경향

부산대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실

이 병 주

= Abstract =

Trend of Basic Research for Vocal Fold Scar

Byung-Joo Lee, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Vocal fold scar disrupts structure of lamina propria and causes significant change in vocal fold tissue biomechanics, resulting in a range of voice problems that often significantly compromise patient quality of life. Although several therapeutic management have been offered in an attempt to improve vocal fold scar, the ideal treatment has not yet been found. Recently, several tissue engineering technique for vocal fold scar using growth factors, several cells, and scaffolds have been described in tissue culture and animal models. Several growth factors such as hepatocyte growth factor, basic fibroblast growth factor, and transforming growth factor beta 3 for therapy and prevention of vocal fold scar have been studied. Cell types to regenerate vocal folds in scarring tissue have been introduced autologous or scarred vocal fold fibroblast and adult mesenchymal stem cells. Decellularized organ matrix and several hyaluronic acid materials have used as scaffolds for vocal fold scar.

KEY WORDS : Vocal fold scar · Growth factors · Stem cells · Scaffold · Animal models.

서 론

음성의 과용이나 오용, 성대 수술이나 외상에 의해 성대의 점막 손상에 발생하면 이차적으로 성대 반흔이 발생한다. 양성이나 악성 성대 질환의 수술이 증가함에 따라 성대 반흔에 의한 음성 장애는 점차 증가하는 경향이 있다. 성대 반흔에 의한 성대 진동의 특성 변화는 심한 음성 장애를 유발하게 된다. 이러한 음성 장애는 개인 간의 교류와 사회 생활에 지장을 주어 삶의 질을 저하시킨다. 조직 공학 기술의 발전과 더불어 후두 영역에서 성대손상과 성대 반흔에 대한 많은 기초 연구가 진행되고 있다. 이에 저자는 최근에 발표된 성대 손상과 성대 반흔에 대한 문헌 고찰을 통해 후두의 기초 연구 경향과 방향에 대해 기술하고자 한다.

1. 성대 손상과 반흔에 대한 동물 모델

성대 진동에서 가장 중요한 구조는 성대 고유층이다. 이러한 성대 고유층에서 중요한 구성 물질은 세포외기질과 섬유아

세포(fibroblast)이다. 성대 손상에 의해 성대 반흔이 발생하면 필연적으로 이러한 세포외기질에 변화가 발생한다. 인체의 성대를 대상으로 연구하는 것이 이상적이지만, 인체의 성대 손상과 이에 따르는 성대 반흔의 특성 변화에 대한 연구는 윤리적으로 한계가 있어 실제 인체에서 연구하는 것에는 많은 장애가 있다. 따라서 성대 손상과 반흔 형성에 대한 동물 실험은 필연적으로 필요하다.

일반적으로 성대 고유층의 점탄성을 유지하기 위해 중요한 세포외기질 중의 하나가 콜라겐(collagen)이다. 성대 반흔에서는 성대 고유층에 collagen이 매우 증가하여 성대 점탄성이 감소시키고, 성대 진동을 방해하고 조직의 강도를 증가시킨다. 유착 물질로 작용하는 Fibronectin은 섬유아세포의 유착, chemotaxis 그리고 신호전달에 관여한다. 성대 고유층에 광범위하게 존재하는 Hyaluronic acid(HA)는 점탄성을 유지하는데 중요한 물질로, HA는 섬유아세포에 의해 콜라겐이 생성을 억제하는 역할을 한다. 상처에서 HA가 높은 경우 반흔이 적어 반흔의 치료나 예방에 HA의 농도가 중요하다.¹⁻³⁾

성대 손상 후 여러 가지 세포외기질 즉, collagen, procollagen, hyaluronic acid(HA), elastin, decorin, fibronectin, fibromodulin 등의 변화에 대한 연구가 많이 있었고, 연구자에 따라 다소 차이가 있다.³⁾ 이러한 차이는 실험동물 중, 성대 손상의

책임저자 : 이병주, 602-739 부산광역시 서구 아미동 1가 10
부산대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실
전화 : (051) 240-7335 · 전송 : (051) 246-8668
E-mail : voicelee@pusan.ac.kr

정도와 손상 유발 방법, 그리고 세포외기질을 측정하는 방법에 따라 차이가 있는 것으로 생각된다.

성대 반흔에 대한 연구에 사용되는 동물 모델은 쥐, 개, 토끼, 돼지 등 다양한 동물을 사용할 수 있다. 연구 목적, 각 동물의 성대 특성, 비용적인 측면, 유용한 가용 시설, 예상되는 실험 동물 수 등을 고려하여 동물 모델을 결정하여야 한다. 2005년 Tateya 등⁴⁾이 쥐의 성대에서 손상에 따른 치유과정에 대한 연구를 발표한 이후 쥐 성대 모델(Fig. 1, 2)을 이용한 연구가 최근에도 보고되고 있다. Ling 등⁵⁾은 쥐의 성대 손상 모델을 이용하여 성대 손상시 호중구양 세포(neutrophil-like cell), 상피세포(epithelial cell), 섬유아세포양 세포(fibroblast-like cells) 등이 순차적으로 관찰되었다가 사라지면서 손상된 성대의 부피를 재건한다고 하였고, 손상 후 3일에 점막의 재생피화(re-epithelization)가 일어난다고 하였다. Li 등⁶⁾은 손상된 쥐의 성대에서 위험 신호전달물질(danger signals)의 일종인 high-

mobility group box 1의 변화를 관찰하였다. 수술적 손상에 의해 손상된 세포나 조직에서 분비되는 damage associated molecular pattern(DAMP) 또는 danger signals이 성대 손상 시 발견되는 것을 관찰하였고, 이러한 물질의 세포내와 핵내의 변화에 대해서도 연구하였다. 이러한 연구를 통해 high-mobility group box 1이 수술 후 성대의 염증을 조절하기 위한 새로운 치료 목표 물질(therapeutic target molecule)이 될 수 있다고 하였다.

성대 손상과 반흔에 대한 동물 모델에 대한 연구 중 최근에 중요한 연구는 Yamashita 등⁷⁾이 mice에서 성대 동물 모델을 개발한 것이다. 이러한 mice 성대 모델은 특정 유전자를 삽입하거나 제거한 mice을 만들어, 유전자의 변화에 따른 성대 상처의 손상 기전 연구와 반흔의 예방과 치료 연구에 많은 도움을 줄 것으로 생각된다. mice의 성대 손상 후 상처 회복 과정에 발견되는 세포외기질의 변화는 전반적으로 쥐와 비슷하였지만 대체로 빠른 것으로 보고하고 있다.⁸⁾

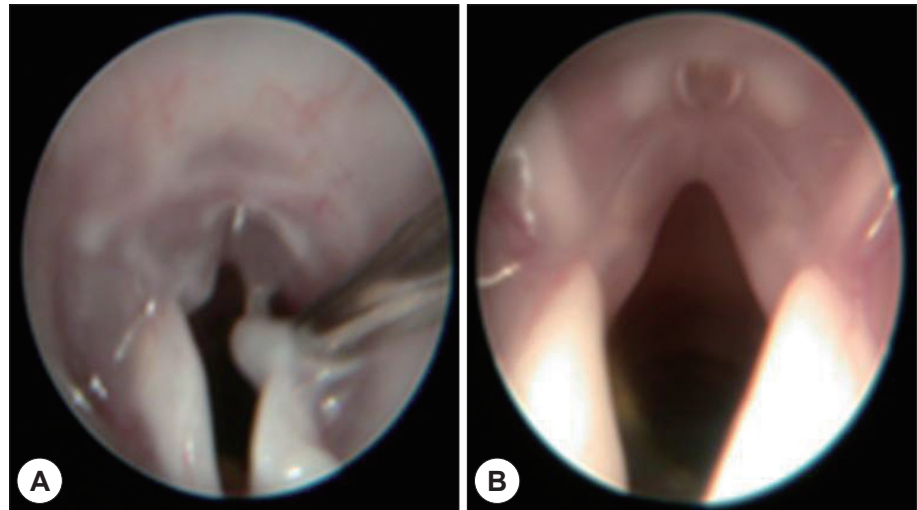


Fig. 1. Vocal fold injury model in rat. A : Normal vocal folds. B : Right vocal fold injury using 25 G needle.

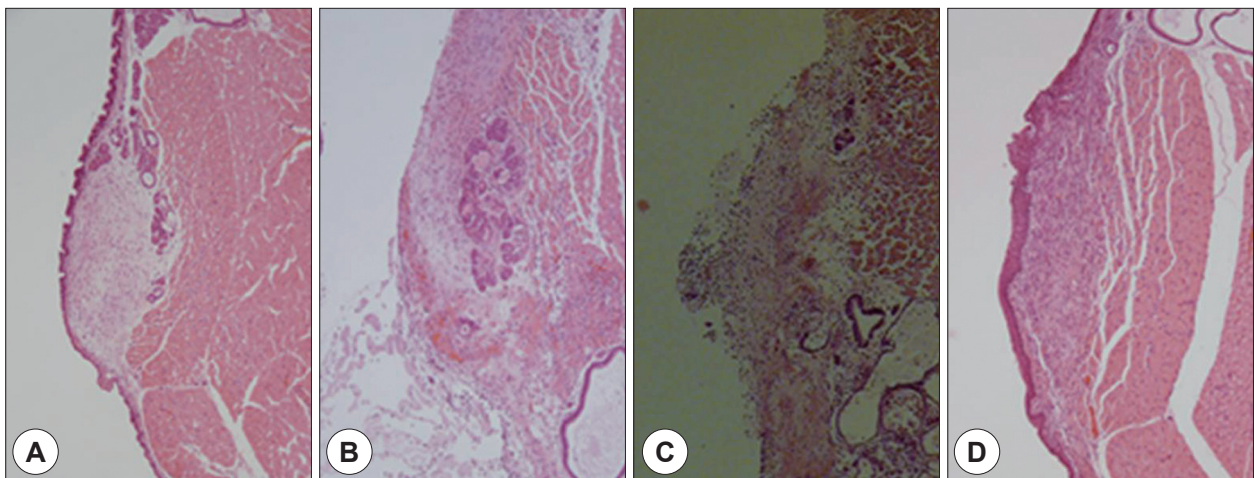


Fig. 2. Serial histologic finding after vocal fold injury in rat. A : Histologic finding of normal vocal fold. B : Histologic finding of vocal fold one day after injury. C : Histologic finding of vocal fold three days after injury. D : Histologic finding of vocal fold five days after injury (H & E stain).

2. 성장인자를 이용한 성대 반흔 연구

조직이나 기관이 재생되기 위해서는 인공 골격(scaffold), 세포(cells), 조절인자(regulatory factors) 등의 3가지 요소가 필요하다. 이중 인공 골격과 세포 요소 없이 조절인자(성장인자) 단독으로 반흔 없이 상처를 치유하려는 연구가 진행되고 있다. 그중 가장 많이 연구가 된 물질이 hepatocyte growth factor (HGF)이다. HGF는 간, 신장, 폐 등의 인체 장기에서 섬유화를 예방하는 항섬유화 효과가 있는 물질로 알려져 있다. 이러한 이론적 배경에서 Hirano 등⁹⁻¹⁰⁾은 성대 반흔의 치료와 예방에 HGF가 매우 효과적인 물질임을 보고하였다.

최근에는 많이 연구되는 물질 중의 하나는 기본섬유아세포 성장인자(basic fibroblast growth factor, bFGF)이다. 쥐의 성대에서 유래한 섬유아세포에서 bFGF를 처리하면 procollagen I의 형성을 감소시키고, hyaluronic acid synthase와 fibronectin을 증가시킨다.¹²⁾ 또한 bFGF를 처리한 쥐의 섬유아세포에서 강력한 항섬유화물질인 HGF도 증가하는 것을 보고하면서, bFGF가 다른 성장인자에도 영향을 준다고 하였다. 또한 bFGF를 이용한 개의 성대 손상모델에서도 조직학적으로 그리고 기능적으로 효과가 있는 것으로 보고하였다.¹³⁾

태아의 절개된 상처는 반흔 없이 치유되고, 염증세포의 침윤이 매우 적고, 상처의 치료 기간도 매우 짧은 것을 특징으로 하고 있다. Transforming growth factor β (TGF β)는 세포의 증식과 분화, 그리고 세포외기질의 형성에 관여하는 중요한 성장인자이다. 태아의 상처에는 주로 TGF β 3가 매우 높고, 어른들의 상처에는 주로 TGF β 2 또는 TGF β 3가 높아, 이러한 차이가 태아에서 반흔 없는 상처 치유와 연관성이 있다. 개의 성대 손상 모델에서 TGF β 3는 성대 육아종과 반흔 생성의 감소시키고 상처의 반흔에서 elastin과 HA의 형성을 증가시킨다.¹⁴⁾ 또한 collagen의 배열이 잘되어 성대 진동이 정상 점막과 비슷함을 보고하였다.

이와 같이 최근의 연구 경향은 과거의 HGF에 대한 성장인자 연구에서 벗어나 bFGF와 TGF β 3 등 다양한 성장인자에 대한 연구로 확대되고 있고, 새로운 성장인자를 발굴하려는 연구가 꾸준히 진행되고 있다.

3. 줄기세포를 이용한 성대 반흔 연구

줄기세포(stem cells)는 자기 세포를 지속적으로 재생하면서 여러 가지 세포로 분화가 가능한 능력을 가진 세포를 말한다. 이러한 줄기세포는 세포 치료, 인공 장기 개발, 여러 가지 암이나 유전 질환에 적용하려는 연구가 많이 진행되고 있다. 줄기세포는 원천(source)에 따라 여러 가지 세포로 구분할 수 있다. 줄기세포 중 배아줄기세포(embryonic stem cells)는 분화능력이 좋고 매우 다양한 조직으로 분화가 가능하지만 윤리적인 문

제와 세포 조절에 문제가 있어 사용에 많은 제한이 있다. 성체 줄기세포인 중간엽 줄기세포(mesenchymal stem cells)는 연골, 골, 지방, 근육 등의 여러 조직으로 분화가 가능한 세포로, 인체 여러 조직의 재생이나 재건, 이식편대숙주질환(graft versus host disease)의 치료 등 다양한 분야에서 연구되고 있다. 이러한 중간엽 줄기세포를 이용한 성대 반흔의 예방이나 치료에 대한 연구가 최근에 보고되고 있다.

Kanemaru 등¹⁵⁾은 골수에서 유래한 중간엽 줄기세포를 이용하여 손상된 성대가 재생되는 것을 처음 보고하였고, Lee 등¹⁶⁾은 지방에서 유래한 중간엽 줄기세포가 손상된 성대에서 성대 반흔을 예방할 수 있다고 보고하였다. Hertegård 등¹⁷⁾은 토끼의 손상된 성대에 인간 골수유래 중간엽 줄기세포를 주입하여 제1형 콜라겐이 감소하여 성대 반흔이 감소한다고 하였다. 또한 Cedervall 등¹⁸⁾은 인간배아줄기세포를 손상된 토끼의 성대에 주입하면 골수유래 중간엽줄기세포에 비해 생착률이 높고 성대 반흔을 예방할 수 있지만, 토끼의 성대에서 사람에서 유래한 근육, 표피, 분비선이 발견된다고 하였다. Svensson 등¹⁹⁾은 토끼 성대에 상처를 내어 만든 성대 반흔에 인간 골수유래 중간엽줄기세포를 주입 후 3개월의 조직소견 상 제1형 콜라겐과 성대고유층의 두께가 정상 대조군과 비슷하였고, 줄기세포를 주입한 손상된 성대의 점성과 탄성이 증가하여 정상 성대와 비슷하다고 하였다. 여러 연구자에 의해 줄기세포가 성대 반흔의 치료와 예방에 효과적인 것을 보고하고 있다.

주입한 줄기세포가 어떠한 기전으로 성대 반흔을 치료하고 예방할 수 있는지 아직 명확하지 않다. 지방에서 유래한 중간엽 줄기세포와 성대의 세포외기질의 형성에 중요한 섬유아세포를 같이 in vitro에서 같이 동시 배양하면, 정상 성대에서 유래한 정상 섬유아세포는 성장이 증가하는데 반해 성대 반흔에서 유래한 반흔 섬유아세포는 성장이 감소하는 것을 보고하였다.²⁰⁾ 또한 반흔 섬유아세포와 골수유래 중간엽 줄기세포를 동시 배양한 경우 콜라겐이 감소, HA 증가, HGF 증가 등이 관찰되었고, 주입한 줄기세포는 장기간 분비되는 HGF의 새로운 원천으로 작용한다는 보고가 있다.²¹⁾

인간배아줄기세포를 이용한 성대재생보다는 중간엽줄기세포를 이용한 연구가 많이 진행되고 있다. 중간엽줄기세포에서도 줄기세포를 획득하기 힘들고 통증을 유발하는 골수유래 중간엽줄기세포 보다는 지방에서 유래한 중간엽 줄기세포에 대한 연구가 임상에 보다 잘 적용될 수 있어 많은 연구가 진행되고 있다.

4. 섬유아세포를 이용한 성대 반흔 연구

성대 고유층의 변형된 섬유아세포에 대해 정상 섬유아세포를 이식하여 치료하려는 시도가 있다. 개의 구강내 점막에서

유래한 자가 섬유아세포를 개의 성대에 주입하여 조직학적 그리고 기능적으로 호전되는 것을 보고하고 있다.²²⁾ 또한 다른 연구에서 피부의 섬유아세포를 성대에 주입한 연구가 있지만, 피부의 섬유아세포는 성대 섬유아세포에 비해 HA 형성능력이 떨어지기 때문에 조직학적으로 호전소견을 보이지 않았다.²³⁾ 이론적으로 성대 고유층의 섬유아세포와 동일한 자가 세포를 성대 고유층에 이식하는 것이 이식 초기 구조 형성과 기능 유지에 좋을 것으로 생각된다. Thibeault 등²⁴⁾은 토끼 성대에서 유래한 섬유아세포로 증식시킨 후, 손상된 성대에 자가 섬유아세포를 주입한 군에서 성대의 점탄성이 의미 있게 대조군에 비해 증가하였다고 보고하였다. 이 연구는 자가 섬유아세포가 가장 바람직한 이식세포라는 것을 의미한다. 그러나 이러한 것은 실제 인간을 대상으로 연구하거나 임상에 도입하기에는 많은 제한이 있다. Chen 등²⁵⁾은 인간의 성대 조직에서 배양한 섬유아세포에 telomerase reverse transcriptase 유전자를 변형하여 계속적으로 증식할 수 있는 세포주를 만들었다. 이러한 세포주는 줄기세포의 특징을 가지고 있는 것으로 보고하고 있다.²⁶⁾ 이러한 연구는 인간의 성대 고유층에 유래한 섬유아세포의 특징을 in vitro에서 연구하는데 많은 도움을 줄 것으로 생각된다. 최근 Chhetri 등²⁷⁾은 환자의 성대 반흔에서 섬유아세포를 획득 및 배양한 자가 섬유아세포를 주입하여 음성 호전 및 12개월까지 특별한 부작용이 없는 것을 발표하였다.

5. 성대 조직 공학에 사용되는 Scaffold

성대와 비슷한 구조물로 성대를 대체하고자 하지만 콜라겐, HA, elastin, 그 외의 여러 가지 성분으로 구성된 세포외기질을 정확하게 대체하는 것은 어렵다. 성대의 조직 공학에 주로 사용되는 scaffold는 탈세포화 조직주형(decellularized organ matrix), 생물학적 중합체(biologic polymers), 합성 생체유사 하드로겔(synthetic biomimetic hydrogels), 합성 중합체(synthetic polymer) 등으로 구분할 수 있다.²⁸⁾

화학적 방법이나 방사선 조사 등으로 생존하는 모든 세포와 물질을 제거하고 collagenous scaffold를 남기면 이론적으로 항체 형성이 되기 않기 때문에 다른 개체나 타종으로도 이식이 가능하다. Gilbert 등²⁹⁾은 HGF가 포함하고 있는 간 조직을 탈세포화하여 개의 성대 재생에 이식하여 조직소견 상 호전되는 것을 발표하였다. Xu 등³⁰⁾은 쥐 성대에 탈세포화 소의 성대고유층 scaffold를 이식하여 성대 섬유아세포와 유착이 좋아 scaffolds 내로 섬유아세포가 침윤하는 것이 관찰하였다. 또한 이러한 scaffold를 이식한 성대의 점탄성이 정상 성대와 비슷하여 다른 종으로부터 만든 탈세포화 scaffold가 성대 재생에 유용하다고 하였다. Chan 등³¹⁾은 탈세포화 제정맥(decellularized umbilical vein) scaffold에 인간의 성대 섬유아세

포가 침윤하면 collagen 합성이 증가하고, 성대의 점탄성이 증가하여 정상과 비슷하다고 하면서, 탈세포화 제정맥이 성대 재생을 위한 새로운 scaffold가 될 수 있다고 하였다.

성대 재생에 사용되는 생물학적 중합체의 물질로는 collagen, HA, fibrin 등이 있다. Collagen은 많은 수분을 함유하고 불규칙적으로 배열된 섬유로 구성되어 hydrogel을 쉽게 만들 수 있다. Collagen은 매우 생체 적합한 물질이면서 생리적인 물질이기 때문에 많은 조직 공학에서 연구되고 있다. 3차원의 성대 재건을 위해 collagen hydrogel을 이용한 연구가 있지만, collagen이 매우 빠르게 섬유아세포에 의해 분해되고 fibrin같은 세포외기질을 생성한다.³²⁾ 그러나 collagen의 딱딱한 기계적인 특성이 성대의 부드러운 특성과 적합하지 않다.³³⁾

HA는 면역학적으로 안전하고, 독성과 염증 작용이 없고, 쉽게 주입가능하기 때문에 성대 반흔을 예방하고 성대 고유층의 보강하기 위해 최상의 물질과 관심을 받고 있다.³⁴⁾ HA는 HA가 반흔 없는 상처 치유와 세포외기질의 유지 및 성장에 중요한 역할을 하기 때문에 초기 상처에 HA를 주입하여 반흔 없는 상처 치유를 유도하여 성대 반흔을 예방하고자 하는 연구에 사용되고 있으며 또한 HA가 성대의 세포외기질을 구성하고 유지하는 역할과 점탄성에 중요한 역할을 하기 때문에 오래된 성대 반흔에 새로운 HA를 주입하여 성대고유층을 새롭게 재생하고자 하는 연구에도 적용되고 있다.

토끼 성대에 상처를 만든 후 Hansen 등³⁵⁾은 HA의 변형시킨 Carbylan-SX을 주사하면, 성대의 fibronectin, fibromodulin, procollagen이 대조군에 비해 감소하고 성대 조직의 경직성이 감소하였다.³⁶⁾ 이러한 소견은 HA의 변형된 Carbylan-SX를 성대 손상 상처에 주입하면 성대 반흔을 줄일 수 있다는 연구이다. 에스테르화하여 변형시킨(상품명 : MeroGel) HA를 성대 양성 질환 환자를 수술한 후 성대에 주입하여 HA를 주입한 군에서 성대폐쇄와 음성이 호전된다는 보고가 있다.³⁷⁾ 순수한 cross-linked HA인 Hylan B gel(상품명 : Hylaform) 또는 Restylane을 손상된 성대 반흔에 주입하였을 때 성대의 점막과동이 회복된다고 보고가 있다.³⁸⁾ 이러한 결과는 주입한 HA가 손상 후 성대 고유층의 재건에 도움을 준다는 것이다.

결 론

많은 의학 기술의 발전에도 불구하고 후두 분야의 가장 어려운 질환 중의 하나가 성대 반흔이다. 이러한 성대 반흔에 대한 최근의 연구 경향은 성장인자, 줄기세포, scaffold를 이용한 연구가 많이 발표되었다. 또한 적절한 동물 모델을 개발하고 적용하는 것이 성대 반흔에 대한 연구에서 중요하다. 아직 많은 한계가 있는 성대 반흔에 대한 지속적인 기초연구가 필요할 것으

로 생각된다.

중심 단어 : 성대 반흔·성장 인자·줄기세포·지지체·동물 모델.

REFERENCES

- 1) Branski RC, Verdolini K, Sandulache V, Rosen CA, Hebda PA. *Vocal fold wound healing: a review for clinicians. J Voice* 2006;20:432-42.
- 2) Allen J. *Cause of vocal fold scar. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;18:475-80.
- 3) Hansen JK, Thibeault SL. *Current understanding and review of the literature: vocal fold scarring. J Voice* 2006;20:110-20.
- 4) Tateya T, Tateya I, Sohn JH, Bless DM. *Histologic characterization of rat vocal fold scarring. Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:183-91.
- 5) Ling C, Yamashita M, Waselchuk EA, Raasch JL, Bless DM, Welham NV. *Alteration in cellular morphology, density and distribution in rat vocal fold mucosa following injury. Wound Repair Regen* 2010;18:89-97.
- 6) Li NY, Lee BJ, Thibeault SL. *Temporal and spatial expression of high-mobility group box 1 in surgically injured rat vocal folds. Laryngoscope* 2012;122:364-9.
- 7) Yamashita M, Bless DM, Welham NV. *Surgical method to create vocal fold injuries in mice. Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;118:131-8.
- 8) Yamashita M, Bless DM, Welham NV. *Morphological and extracellular matrix changes following vocal fold injury in mice. Cells Tissues Organs* 2010;192:262-71.
- 9) Hirano S, Bless DM, Massey RJ, Hartig GK, Ford CN. *Morphological and functional changes of human vocal fold fibroblasts with hepatocyte growth factor. Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:1026-33.
- 10) Hirano S, Bless DM, Nagai H, Rousseau B, Welham NV, Montequin DW, et al. *Growth factor therapy for vocal fold scarring in a canine model. Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113:777-85.
- 11) Hirano S, Bless DM, Rousseau B, Welham N, Montequin D, Chan RW, et al. *Prevention of vocal fold scarring by topical injection of hepatocyte growth factor in a rabbit model. Laryngoscope* 2004;114:548-56.
- 12) Suehiro A, Hirano S, Kishimoto Y, Tateya I, Rousseau B, Ito J. *Effects of basic fibroblast growth factor on rat vocal fold fibroblasts. Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010;119:690-6.
- 13) Suehiro A, Hirano S, Kishimoto Y, Rousseau B, Nakamura T, Ito J. *Treatment of acute vocal fold scar with local injection of basic fibroblast growth factor: a canine study. Acta Otolaryngol* 2010;130:844-50.
- 14) Ohno S, Hirano S, Kanemaru S, Kitani Y, Kojima T, Ishikawa S, et al. *Transforming growth factor β 3 for the prevention of vocal fold scarring. Laryngoscope* 2012;122:583-9.
- 15) Kanemaru S, Nakamura T, Omori K, Kojima H, Magruffov A, Hiratsuka Y, et al. *Regeneration of the vocal fold using autologous mesenchymal stem cells. Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:915-20.
- 16) Lee BJ, Wang SG, Lee JC, Jung JS, Bae YC, Jeong HJ, et al. *The prevention of vocal fold scarring using autologous adipose tissue-derived stromal cells. Cells Tissues Organs* 2006;184:198-204.
- 17) Hertegård S, Cedervall J, Svensson B, Forsberg K, Maurer FH, Vidovska D, et al. *Viscoelastic and histologic properties in scarred rabbit vocal folds after mesenchymal stem cell injection. Laryngoscope* 2006;116:1248-54.
- 18) Cedervall J, Ahrlund-Richter L, Svensson B, Forsgren K, Maurer FH, Vidovska D, et al. *Injection of embryonic stem cells into scarred rabbit vocal folds enhances healing and improves viscoelasticity: short-term results. Laryngoscope* 2007;117:2075-81.
- 19) Svensson B, Nagubothu RS, Cedervall J, Le Blanc K, Ahrlund-Richter L, Tolf A, et al. *Injection of human mesenchymal stem cells improves healing of scarred vocal folds: analysis using a xenograft model. Laryngoscope* 2010;120:1370-5.
- 20) Kumai Y, Kobler JB, Park H, Lopez-Guerra G, Karajanagi S, Herrera VL, et al. *Crosstalk between adipose-derived stem/stromal cells and vocal fold fibroblasts in vitro. Laryngoscope* 2009;119:799-805.
- 21) Kumai Y, Kobler JB, Park H, Galindo M, Herrera VL, Zeitels SM. *Modulation of vocal fold scar fibroblasts by adipose-derived stem/stromal cells. Laryngoscope* 2010;120:330-7.
- 22) Chhetri DK, Head C, Revazova E, Hart S, Bhuta S, Berke GS. *Lamina propria replacement therapy with cultured autologous fibroblasts for vocal fold scars. Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:864-70.
- 23) Krishna P, Rosen CA, Branski RC, Wells A, Hebda PA. *Primed fibroblasts and exogenous decorin: potential treatments for subacute vocal fold scar. Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:937-45.
- 24) Thibeault SL, Klemuk SA, Smith ME, Leugers C, Prestwich G. *In vivo comparison of biomimetic approaches for tissue regeneration of the scarred vocal fold. Tissue Eng Part A* 2009;15:1481-7.
- 25) Chen X, Thibeault SL. *Novel isolation and biochemical characterization of immortalized fibroblasts for tissue engineering vocal fold lamina propria. Tissue Eng Part C* 2009;15:201-12.
- 26) Hanson SE, Kim J, Johnson BH, Bradley B, Breunig MJ, Hematti P, et al. *Characterization of mesenchymal stem cells from human vocal fold fibroblasts. Laryngoscope* 2010;120:546-51.
- 27) Chhetri DK, Berke GS. *Injection of cultured autologous fibroblasts for human vocal fold scars. Laryngoscope* 2011;121(4):785-92.
- 28) Long JL. *Tissue engineering for treatment of vocal fold scar. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;18:521-5.
- 29) Gilbert TW, Agrawal V, Gilbert MR, Povirk KM, Badylak SF, Rosen CA. *Liver-derived extracellular matrix as a biologic scaffold for acute vocal fold repair in a canine model. Laryngoscope* 2009;119:1856-63.
- 30) Xu CC, Chan RW, Tirunagari N. *A biodegradable, acellular xenogeneic scaffold for regeneration of the vocal fold lamina propria. Tissue Eng* 2007;13:551-66.
- 31) Chan RW, Rodriguez ML, McFetridge PS. *The human umbilical vein with Wharton's jelly as an allogeneic, acellular construct for vocal fold restoration. Tissue Eng Part A* 2009;15:3537-46.
- 32) Park H, Karajanagi S, Wolak K, Aanstad J, Daheron L, Kobler JB, et al. *Three-dimensional hydrogel model using adipose-derived stem cells for vocal fold augmentation. Tissue Eng Part A* 2010;16:535-43.
- 33) Kimura M, Mau T, Chan RW. *Viscoelastic properties of phonosurgical biomaterials at phonatory frequencies. Laryngoscope* 2010;120(4):764-8.
- 34) Chhetri DK, Mendelsohn AH. *Hyaluronic acid for the treatment of vocal fold scars. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;18:498-502.
- 35) Hansen JK, Thibeault SL, Walsh JF, Shu XZ, Prestwich GD. *In vivo engineering of the vocal fold extracellular matrix with injectable hyaluronic acid hydrogels: early effects on tissue repair and biomechanics in a rabbit model. Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114(9):662-70.
- 36) Thibeault SL, Klemuk SA, Chen X, Quinchia Johnson BH. *In Vivo Engineering of the Vocal Fold ECM With Injectable HA Hydrogels-Late Effects on Tissue Repair and Biomechanics in a Rabbit Model. J Voice* 2011;25:249-53.
- 37) Finck CL, Harmegnies B, Remacle A, Lefebvre P. *Implantation of esterified hyaluronic acid in microdissected Reinke's space after vocal fold microsurgery: short- and long-term results. J Voice* 2010;24:626-35.
- 38) Jahan-Parwar B, Chhetri DK, Ye M, Hart S, Berke GS. *Hylan B gel restores structure and function to laser-ablated canine vocal folds. Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008;117:703-7.